U N I V E R S I T E D E P A R I S

FACULTE DE MEDECINE DE Kremlin

Année 1970 1971

N° 17

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DAYAN Madeleine

née le 29 Octobre 1946 à ORAN (ALGERIE)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE . . . . . .

. . . . . .

TITRE du MANUSCRIT

Recherche des circonstances favorisant les anomalies de la fécondation, à propos de l'étude d'avortements spontanés avec aberration chromosomique.

Le Président du
Jury de thèse :

U N I V E R S I T E D E P A R I S

FACULTE DE MEDECINE DE

Année 1970 N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DAYAN Madeleine
née le 29 Octobre 1946 à ORAN (ALGERIE)
Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE . . . . . .

. . . . . .

TITRE du MANUSCRIT

Recherche des circonstances favorisant les anomalies de la fécondation, à propos de l'étude d'avortements spontanés avec aberration chromosomique.

Le Président du
Jury de thèse :

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de ma Mère

A mon Père

A mon Frère

A ma Famille

A tous mes Amis.

A Monsieur le Professeur Jacques VARANGOT

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie de Chirurgie

Chef de Service de la Clinique Obstétricale et Gynécologique de la Maternité de Port-Royal à PARIS.

. Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

. Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse gratitude et le témoignage de notre très profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé HENRION
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux de Paris
Assistant à la Maternité de Port-Royal.

Avec notre reconnaissance pour l'enseignement si clair et si rigoureux qu'il nous a dispensé au cours des stages passés à la Maternité de Port-Royal.

A Monsieur le Docteur E. PAPIERNIK-BERKHAUER

. Qui a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé avec patience tout au long de ce travail.

. Qu'il soit assuré de notre très vive reconnaissance et de notre admiration

A Madame O. BOMSEL HELMREICH.

Ce travail est le reflet des recherches qu'elle poursuit depuis de longues années.
Sa compétence et sa bienveillance ont été pour nous une aide précieuse.
En témoignage de notre respectueuse gratitude.

Aux Docteurs BOUE

Qui ont bien voulu s'interesser à ce travail et nous prodiguer leurs conseils.
En témoignage de notre très vive reconnaissance.

A nos Maîtres d'Externat.

. Monsieur le Professeur J. CATINAT

. Monsieur le Professeur R. LEIBOVICI

. Monsieur le Professeur C. SORS

. Monsieur le Professeur A. LEMAIRE

. Monsieur le Professeur M. CACHIN

. Monsieur le Professeur M. AUSSANAIRE

. Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

PLAN

INTRODUCTION
+ historique

A) CIRCONSTANCES FAVORISANTES

1. Physiologie de la fécondation.

2. Pathologie de la fécondation.
   a) les mécanismes ; non disjonction
      ; digynie
      ; diandrie
   b) la cause ;
      1) le vieillissement de l'ovule intrafolliculaire
      2) l'âge des mères
      3) le vieillissement du spermatozoïde dans les voies génitales
      4) le vieillissement des gamètes paraasynchronisme dans la rencontre

3. Les autres circonstances.
   - virus
   - irradiations
   - parents
   - drogues

B) CLINIQUE

a) Le choix des spécimens
b) Les résultats
   - le tableau clinique
   - la durée de la grossesse
   - les caryotypes .% sur l'ensemble des FCS
     .parmi les aberrations % respectif
   - le placenta .≠ entre Nal et aberrations
     .caractère propre de chacune
     .remarques et pathogénie /

C) DOSSIERS

1) Technique d'étude.
   =récolte
   =examens -foetus: macro + caryotype
   -placenta: macro + microscopie

2) Pour chaque dossier:
   1. histoire
   2. remarque sur terrain favorable

3) Tableaux récapitulatifs
   - âge moyen des mères
   - âge de chaque série
   - âge d'arrêt moyen
   - âge d'arrêt de chaque série
   - âge d'arrêt série traitée et non traitée
   - % de cycles longs

b) Dossiers avec caryotype normal: pas beaucoup de renseignements, si ce n'est que peu de cas où des circonstances favorisantes sont retrouvées.

c) Dossiers à caryotypes nuls.

d) Comparaison des séries.

CONCLUSION

INTRODUCTION

Un petit nombre de malformations, que nous connaissons chez l'homme, sont liées à une aberration chromosomique.

De nombreux avortements spontanés précoces sont dus à des aberrations chromosomiques.

Une anomalie de la fécondation peut être à l'origine de ces anomalies.

Dans la majorité des cas que nous rapportons (23 sur 34 aberrations chromosomiques) une ou plusieurs circonstances favorisantes de la fécondation ont pu être dégagées, alors que des phénomènes analogues ne se retrouvent que dans trois sur vingt-cinq cas d'avortements avec caryotype normal de l'oeuf.

HISTOIRE

Le mongolisme, dont la définition caryotypique de trisomie 21 a été donnée en 1959 par LEJEUNE , GAUTHIER et TURPIN, est l'archétype de ces aneuploïdies. Mais on en connaît d'autres: par exemple la trisomie D, dont le syndrôme malformatif a été décrit par PATAU, ou la trisomie 18 (E), identifiée par EDWARDS.

Nous savons aussi que ces anomalies ne touchent pas seulement les autosomes, mais aussi les gonosomes : ainsi le syndrôme de Turner se définit comme 45XO, le syndrôme de Klinefelter comme 47XXY.

On s'est demandé s'il existait aussi des aberrations chromosomiques chez les avortons. Depuis les études histologiques et embryologiques de Mall et Meyer en 1921, Hertig et Sheldon en 1943, Hertig et Rock en 1954, on connaissait déjà l'existence et la fréquence des malformations ovulaires dans les produits

d'avortements spontanés. C'est surtout en 1961 que cette notion a pris sa véritable importance, avec les travaux de PENROSE et DELHANTY, qui décrivirent l'existence d'anomalies chromosomiques. Dans leurs observations, les caryotypes des oeufs expulsés spontanément montraient des triploïdies. Mais on se heurtait au problème difficile des cultures de tissus dont la vitalité était souvent faible, puisqu'il s'agissait d'ocufs morts in utero, parfois depuis des semaines.

Après de nombreuses tentatives, on a réussi, et la première étude systématique a été menée par CARR au Canada, de 1962 à 1967.

Les résultats ont été les suivants: sur 227 produits d'avortements (spontanés et provoqués) survenus avant le 154° jour après les dernières règles, donc jusqu'à la 20° semaine de gestation, 50 aberrations chromosomiques sont mises en évidence, soit 22% des spécimens examinés.

Les caryotypes furent ceux-ci:

12 monosomies XO
1 trisomie A
1 trisomie B
1 trisomie C
6 trisomies D
9 trisomies E
1 trisomie F
6 trisomies G
1 double trisomie EG+
9 triploïdies
2 tetraploïdies

Pendant cette même période, à côté de l'étude canadienne, de nombreux travaux anglais, scandinaves et américains ont été publiés.

En France, depuis 1965, A et J G Boné ont accompli un travail remarquable, tant par la série d'aberrations sur lesquelles il porte (267 en mars 1970) que par le nombre des précisions qu'ils nous apportent.

A - C I R C O N S T A N C E S F A V O R I S A N T E S

I. PHYSIOLOGIE DE LA FECONDATION

L'ensemble des travaux de Madame ONDINE BOMSEL HELMREICH nous ont apporté tout au long de cette étude les principales connaissances sur la fécondation, sa physiologie et ses perturbations pathologiques.

a) Chez la femme: Le stock d'ovocytes, à la naissance, est fixé, mais leur maturation, jusqu'au stade d'ovule est inachevée et se déroulera cycliquement, à partir de la puberté, dans l'ovaire d'abord, puis lors des premiers temps de la fécondation, s'il y en a une.

Les ovocytes sont de grosses cellules rondes à 2N chromosomes (en prophase de division réductionnelle), entourées de cellules folliculaires.

Après la puberté, à chaque cycle, un ovule subira dans le follicule, sous l'influence des stimulations hormonales hypophysaires (FSH puis pic de LH) une première division réductionnelle: expulsion d'un premier globule polaire à N chromosomes au moment de l'ovulation.

La deuxième division méïotique - émission d'un deuxième globule polaire - a lieu dans l'oviducte, si un spermatozoïde a pénétré dans l'oeuf.

b) Chez l'homme: La spermatogénèse se déroule entièrement dans les voies génitales mâles, et tout au long de la vie.

c) La fécondation:

Les spermatozoïdes éjaculés franchissent la glaire cervicale, et traversent la cavité utérine par un double mécanisme: d'une part, par leur mobilité active propre, d'autre part grâce à des phénomènes mécaniques que l'on a reconnus au niveau de la muqueuse du corps utérin.

Ils montent enfin vers la portion externe de la trompe (allant à l'inverse du péristaltisme tubaire) où ils vont rencontrer l'ovule, lui-même capté par les franges du pavillon de la trompe.

La durée précise du transport des spermatozoïdes dans le tractus génital femelle- du vagin jusqu'à la trompe où ib rencontrera l'ovule- la transformation et la maturation que subit le spermatozoïde pendant ce transport- que l'on appelle capacitation, et dont certains contestent l'existence même, chez la femme- sont très mal connues.

MASTROIANNI et NORIEGA(1970) apportent des précisions sur le mécanisme de pénétration des spermatozoïdes dans l'ovule. Leurs études ont porté sur le lapin, l'une des très rares espèces de mammifères où la fécondation in vitro est possible.

L'ovule est doublé d'une coque cellulaire qui doit disparaître pour permettre l'entrée du spermatozoïde. Cette coque serait traversée grâce à la hyaluronidase de la tête spermatique,

La vitesse avec laquelle le spermatozoïde atteint la membrane cytoplasmique est variable et dépend de facteurs génétiques. Après l'attachement à la membrane de l'ovule,il y a fusion des membranes cellulaires,tandis que le fuseau de maturation tourne de 90° pour venir se placer perpendiculairement au bord de l'oeuf,préparant l'émission du deuxième globule polaire(stade I).

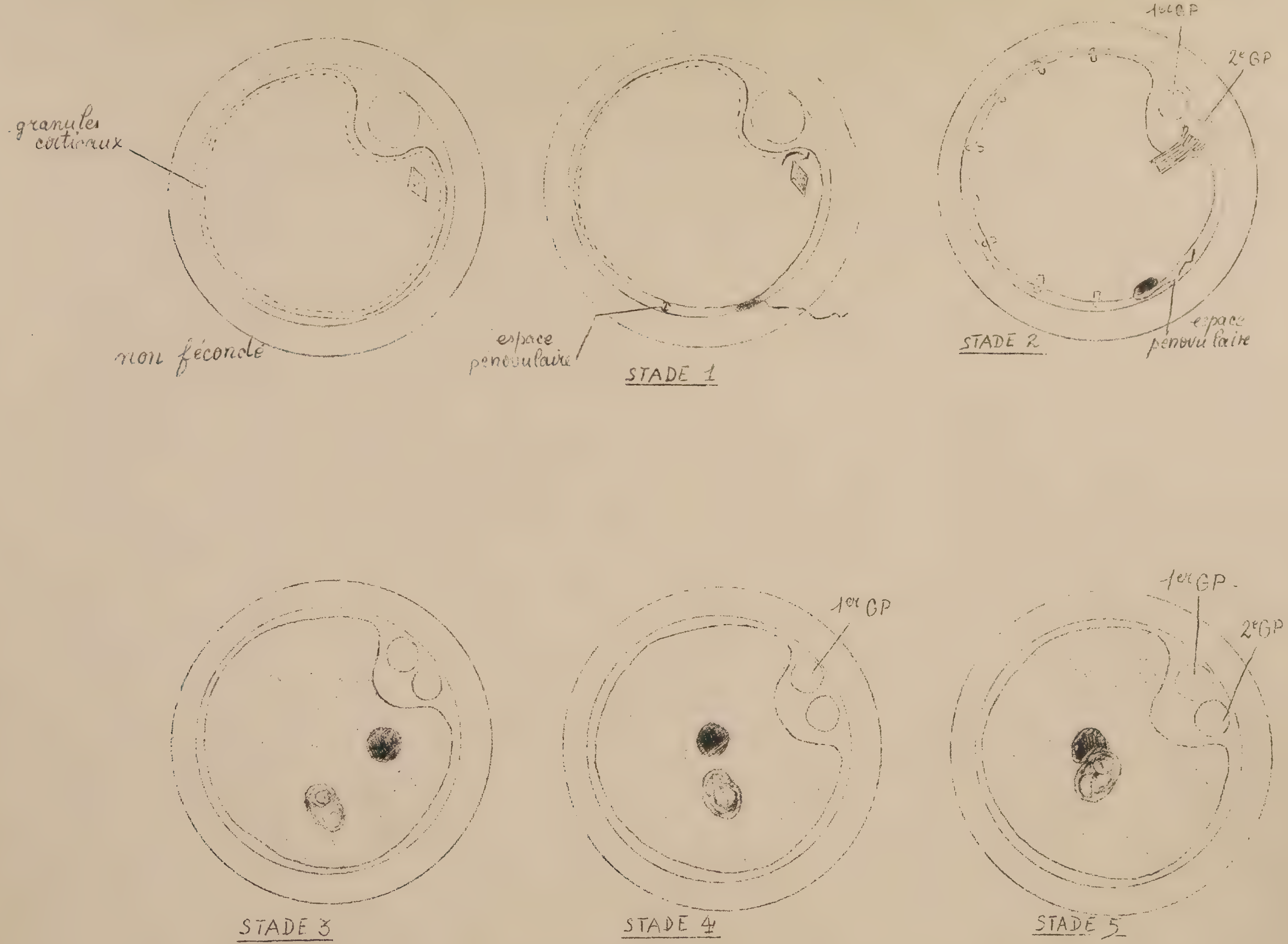
Lors d'un deuxième stade,la tête spermatique est enfoncée dans l'oeuf,et le deuxième globule polaire est émis(stade II)

Puis lors des stades III,IV,V, se succèdent la formation des pronucléi,l'apparition du spermaster,la duplication des DNA,l'accolement des pronuclei d'où naitra le noyau à 2N chromosomes de la cellule originelle de l'oeuf.

-cf. Tableau-(Classification des stades de THIBAULT,1967)

[illegible] préciser par ailleurs les mécanismes de défense de l'oeuf pour assurer une fécondation normale. Le blocage contre la polyspermie(c'est-à-dire la pénétration d'un deuxième où d'autres spermatozoïdes) se réaliserait par la formation d'une membrane de fécondation; cette dernière provient de l'éclatement des granules corticaux dans l'espace périvitellin,réaction corticale qui se produit dès le stade I.

Quel est le mécanisme d'action de cette réaction? Ou bien l'élimination des granules corticaux protège l'oeuf de la


granules corticaux
non fécondé
espace périovulaire
STADE 1
1er GP
2e GP
espace périovulaire
STADE 2
STADE 3
1er GP
STADE 4
1er GP
2e GP
STADE 5

pénétration de spermatozoïdes surnuméraires, ou bien leur présence est indispensable à la pénétration spermatique.
Pour parer au risque d'un long délai ovulation fécondation, celle-ci, dans la plus grande partie des espèces animales, ne se fait qu'au moment de l'oestrus dont l'acmé a lieu autour de l'ovulation.
Dans certaines espèces-le lapin par exemple- la parfaite synchronisation est assurée par l'existence d'une ovulation provoquée par le coït.

2. PATHOLOGIE DE LA FECONDATION

Lorsque l'on se trouve devant un produit d'avortement par aberration chromosomique, cette dernière se retrouve généralement de façon homogène dans toutes les cellules de l'embryon lui-même, mais aussi dans celles de l'amnios et du chorion embryonnaire. Ce cas est celui de la majorité des produits étudiés; dans toutes les séries, les mosaïques sont rares.

Ce serait donc la cellule originelle, celle qui résulte de l'union de l'ovule et du spermatozoïde qui serait porteuse de l'aberration.

a) Trois mécanismes peuvent présider à la formation d'un oeuf aneuploïde:
- La fécondation d'un gamète qui a subi une non-disjonction
- La digynie
- La diandrie

A part, nous étudierons les mécanismes de formation des mosaïques.

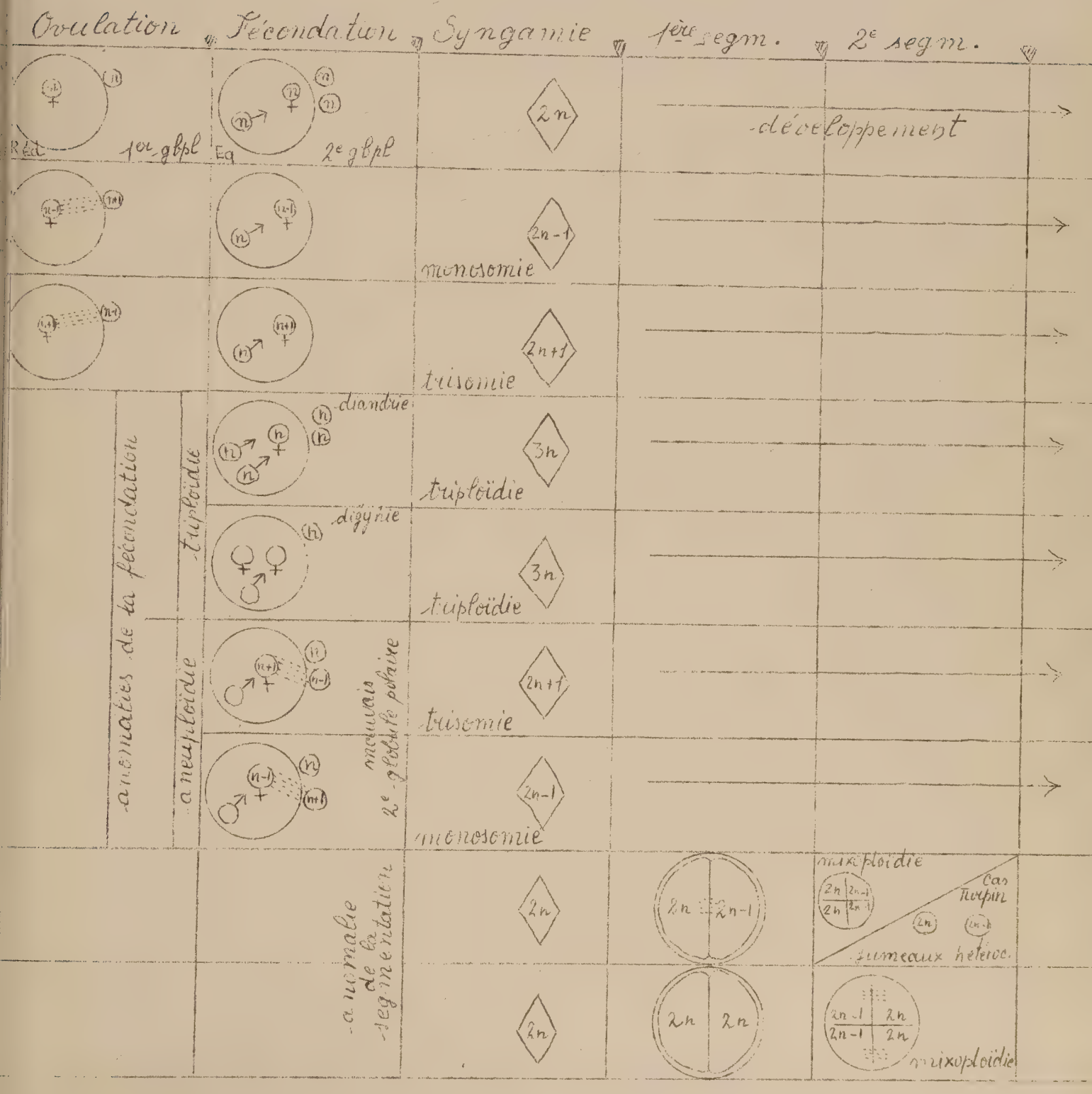
-I- La Non-disjonction:

L'absence de séparation, au cours de la méiose réductionnelle que subit la spermatogonie ou l'ovogonie, de deux chromosomes d'une même paire, entraine la formation de deux stocks chromosomiques dissemblables:

une cellule aura 22 chromosomes
l'autre aura 24 chromosomes

La non-disjonction peut se produire lors de la spermatogénèse, à toutes les étapes de la méiose.
Elle peut se produire aussi lors de l'émission du 1er globule polaire qui marque la transformation de l'ovocyte I (46XX) en

Moments d'apparition des anomalies



ovocyte II(23X) et du 2° globule polaire,qui se produit après la pénétration du spermatozoïde dans le gamète ♀.

- II - La dispermie:

La fécondation d'un ovule par deux spermatozoïdes peut être le fait du hasard:simultanéïté parfaite dans la pénétration de deux spermatozoïdes;selon ONDINE BOMSEL HELMREICH, dans les conditions normales de fécondation le pourcentage est très faible: 1 à 2%.

Mais il peut aussi s'agir d'une défaillance des mécanismes de défense de l'ovule contre la polyspermie.

L'existence de cette protection contre la diandrie est certaine; la définition des conditions dans lesquelles elle s'effectue reste très malaisée.

- III - La digynie:

Deux hypothèses s'offrent pour tenter d'expliquer la rétension du 2° globule polaire:

- ou bien l'ovule est pathologique et pour celà il est incapable de terminer normalement sa méiose;

- ou bien le spermatozoïde est pathologique,et par là même incapable d'induire l'émission du 2° globule polaire, contemporaine de sa pénétration dans l'ovule.

- IV - Les mosaïques:

Elles proviennent de perturbations lors des premières divisions de segmentation.

La première cellule est normale à 2N chromosomes, mais les premières divisions de segmentation peuvent être pathologiques, avec mauvaise ségrégation chromosomique et création de deux populations cellulaires différentes,l'une à 2N, l'autre à 2N± 1.

C'est par un tel mécanisme que TURPIN, LEJEUNE, GAUTHIER ont expliqué l'une de leurs observations de jumeaux: l'existence d'un monozygotisme fut présumée puis prouvée en dépit d'un dimorphisme sexuel:en fait,il ne s'agissait pas d'un garçon et d'une fille normaux,mais d'un sujet masculin normal,et d'un syndrôme de Turner(45XO).

b) Les causes:

Le vieillissement de la cellule germinale est le dénominateur commun à toutes les étiologies de ces perturbations de la fécon-

dation.
Il pourrait s'agir d'un relachement des fibres du fuseau mitotique, ou d'une mauvaise rotation de ce fuseau, génant l'expulsion du 2° globule polaire, entrainant une malségrégation chromosomique.
La preuve expérimentale est apportée par ONDINE BOMSEL HELMREICH et C. THIBAULT (1967) lorsqu'ils induisent la rétention du deuxième globule polaire lors de la fécondation in vitro de l'ovocyte de lapine, en faisant agir pendant un temps très précis, la colchicine, poison fusorial.

Les transformations du nucléole seraient perturbées lors de la prophase de la meiose I.(POLANI).

Le cytoplasme lui-même pourrait être altéré, ce qui viendrait perturber la syngamie des gamètes et les premières divisions de l'oeuf.

JG et A. BOUE(1966) posent le problème de savoir si le vieillissement de l'ovule est suffisant pour induire une non-disjonction chromosomique, ou s'il est une cause favorisante rendant l'ovocyte plus sensible à une agression extérieure.

Et THIEDE (1969) évoque le même problème lorsqu'il écrit que plus la mère est vieille et plus l'ovocyte aura des chances d'avoir été agressé par des agents extérieurs dont on sait qu'ils provoquent des altérations caryotypiques(irradiations ou virus par exemple).

En tout cas les gamètes auront plusieurs modes de vieillissement: - l'attente trop prolongée de l'ovule dans le follicule avant l'ovulation est un mode de vieillissement.

- L'asynchronisme de la rencontre entre ovule et spermatozoïde, que celui-ci soit dû à des circonstances locales défectueuses(mauvaise imprégnation hormonale) ou au hasard tout simplement, sera une deuxième cause possible de vieillissement du gamète.

- Enfin l'âge des parents aussi influerait sur l'état des gamètes qui vieilliraient comme les autres cellules.

Une diminution du DNA total des spermatozoïdes au fur et à mesure de leur vieillissement in vitro a été observé, chez le porc, par ARNAND, HOESKSTRA, et FIRST(1967). Les auteurs supposent

que ces spermatozoïdes à chromatine diminuée seraient capables de fécondation,mais non de produire un zygote jusqu'à terme.

D'autre part, le vieillissement des gamètes peut favoriser une mortalité embryonnaire,même si le vieillissement du cytoplasme ne va pas jusqu'à induire une anomalie de la fécondation elle-même.MIKAMO(1968) suggère que des anomalies d'ordre cytologique,pourraient s'ajouter à l'anomalie induite directement par le nombre anormal de chromosomes,provenant d'un vieillissement plus ou moins accentué. BOMSEL HELMREICH(1970-1-),étudiant le devenir des embryons triploïdes de lapin,observe également que la surmaturation ovulaire induit un retard de développement; mais ces embryons tératologiques ne représentent pas obligatoirement une anomalie chromosomique;elle en conclut que,même diploïdes,les embryons supportent mal un délai de l'ovulation.

I) Le vieillissement de l'ovule intrafolliculaire:

a) Surmaturité de l'ovule dont le séjour intrafolliculaire se produit au-delà du jour normal de l'ovulation: ovulations tardives.

Expérimentation animale:

WITSCHI et LAGUENS(1963) ont démontré chez les batraciens que de nombreux embryons anormaux provenant d'oeufs surmaturés sont porteurs d'anomalies chromosomiques, monosomies ou trisomies.

FUGO ~~TRYPO~~ et BUTCHER(1966-68-69)

FUGO ~~TRYPO~~ et BUTCHER(et FREEMAN(1970) retardent l'ovulation par injection intrapéritonéale de Nembutal(30mg/kg de pds) chez le rat,pendant 24 à 48 h. Ce retard a des répercussions à différents moments d la gestation: le taux de non-fécondation et le pourcentage de non-implantations augmente de façon considérable(22% contre 6% chez les témoins). Parmi les oeufs fécondés, 48% ont des anomalies dès le stade à deux pronucléi. La mortalité embryonnaire augmente à tous les stades. Enfin 5% des embryons ont un nombre anormal de chromosomes(monosomies,trisomies,triploïdies). Le pourcentage assez grand des mosaïques traduit que les perturbations mitotiques se poursuivent encore lors des premières divisions de segmentation. Enfin on trouve de manière

très fréquente un retard de développement(retard de croissance et de maturation) important par rapport à un groupe témoin. MIKAMO K.(1970) dans ses travaux sur la surmaturité de l'oeuf chez le xénopus remarque une augmentation de la mortalité des oeufs et de la dysembryogénèse,sans précision sur caryotype. O. BOMSEL HELMREICH(1971) décrit des expériences analogues:après avoir recréé l'équilibre hormonal pré-ovulatoire chez des lapines (injections de FSH),elle retarde l'accouplement de 48h.A ce moment-là seulement,l'ovulation a lieu.(Le pic de LH étant déclenché par l'accouplement,et renforcé par une injection de LH en même temps)/ Les embryons qui résultent de la fécondation de ces ovules surmaturés sont triploïdes.

En clinique humaine: les travaux d'HERTIG en 1967 ont porté sur 34 oeufs obtenus par hystérectomie. La fécondation a eu lieu dans les meilleures conditions,avec un rapport dans les mêmes 24h. que l'ovulation.

Sur ces 34 oeufs: 21 sont normaux
13 sont anormaux.

Sur les 21 oeufs normaux:
9 provenaient de mères ayant déjà présenté des cycles longs(30 jours ou plus, ce qui donne 16 jours et plus pour la période préovulatoire). Trois des mères avaient des cycles longs habituels,et les 6 autres de façon accidentelle(un ou deux cycles longs dans leurs antécédents récents).
12 provenaient de mères ayant des cycles normaux(moins de 30 jours).

Sur les 13 oeufs anormaux:
1 seul provenait d'une mère ayant des cycles normaux.
12 de mères ayant des cycles longs avec allongement pré-ovulatoire.

Et HERTIG conclut:" An intra-follicular ovocyte is very likely to stay fresh and healthy if it ovulates on time or even a bit early, whereas it has only about a fifty-fifty chance of amounting to a useful citizen,if it is delayed beyond the 14th day."

LUCAS M.(1969) étudie le pourcentage de femmes ayant des cycles longs(plus de 30 jours) sur 2000 dossiers de la Maternité Port-Royal: le pourcentage est de 19,3% = 387/ 2000.
Il constate ensuite que chez les mères d'enfants mongoliens le pourcentage s'élève nettement à: 27,7% : 10/ 36.

Tous ces travaux montrent l'incidence patente sur le pourcentage des oeufs anormaux,
des cycles longs, dont l'existence sous-entend que l'attente pré-ovulatoire de l'ovule se prolonge, à son détriment, au-delà du 14° jour. L'ovule vieilli a alors plus de chances de terminer dans de mauvaises conditions sa meiose.

Dans nos observations, 8 sur 34 des malades ayant produit un avortement à caryotype anormal ont des ovulations tardives habituelles(cycles longs). 2 sur 25 des malades avec produit d'avortement à caryotype normal ont des cycles de plus de 28 jours.

b) Les premières ovulations après inhibition physiologique ou artificielle de l'ovulation.

Les possibilités d'anomalies chromosomiques survenant au cours d'une longue période d'anovulation ont été le plus souvent envisagées dans le cadre des éventuelles conséquences d'une contraception orale(oestro-progestatifs combinés, ou méthode séquentielle) prolongée.

L'effet Rebound dont on a pu parler au début de l'emploi des contraceptifs oraux semble très contestable. Au contraire, les premières ovulations après pilule sont dans une grande partie des cas, des ovulations tardives.
LARSON et COHEN(1969) ont étudié la durée des trois premiers cycles après contraception orale.

- Sur 516 femmes, 300 ont arrêté leur traitement deux mois
  216 ont arrêté leur traitement trois mois.
- Dans l'ensemble du groupe, le traitement contraceptif avait duré de 9 à 55 mois (moyenne: 22,5 mois)
- On distingue-selon la durée des cycles avant traitement- deux groupes de malades: 1. cycles autour de 30 jours
  2. cycles longs irréguliers.

Les résultats sont les suivants:

		I	II
300 pat.	1° cycle ≤ 35 jrs.	50,6% 36 jrs.	33,4% 41 jrs.
	2° cycle ≤ 35 jrs.	88,6% 29 jrs.	51,3% 36,8 jrs.
216 pat.	3° cycle ≤ 35 jrs.	88% 29,6 jrs.	48,9% 37,3 jrs.

Même chez les femmes ayant des cycles normaux avant la prescription, le 1° cycle est allongé. Le phénomène est encore plus net et se produit plus longtemps chez les femmes ayant auparavant des cycles irréguliers.

RICE WRAY et COLL(1967) étudient - la durée des cycles
- Les dosages hormonaux (Prégnandiol surtout) au 22° jour.
- la biopsie d'endomètre.

Les patientes sont réparties en deux groupes selon la méthode thérapeutique:

-1- Oestro-progestatifs combinés
-2- Méthode séquentielle

Durée 1er cycle	1	2
35 jrs. ou _	52,8%	76%
36 à 70 jrs.	41,6%	21%
70 jrs. et +	5,6%	3%

Sur 80 patientes chez lesquelles les dosages hormonaux ont pu être pratiqués correctement, 60 avaient un taux de prégnandiol témoignant d'une ovulation. Soit 75% seulement.

Chez 104 patientes une biopsie d'endomètre a pu être pratiquée.

Dans

1	2
57,5%	75%

on trouvait un aspect sécrétoire normal.

Au total, sur l'ensemble de ce groupe: le retour de l'ovulation dès le premier cycle a lieu dans 75% des cas, mais cette première ovulation est tardive dans la majorité des cas (surtout dans le groupe 1)

L'endomètre se régénère rapidement et mieux dans le groupe 2.

R. PALMER (1970) introduit aussi la même distinction entre la méthode séquentielle où le premier cycle est ovulatoire avec une ovulation au 15° jour et des règles au 28° jour, à la différence des méthodes avec oestro-progestatifs combinés.

Enfin DOLAIS et ROSSELIN (1970) ont étudié, dans deux cas, par méthode radio-immunologique, les taux de FSH et de LH après arrêt de thérapeutiques anti-ovulatoires.

Dans les deux cas il y avait eu dix mois de traitement

Dans les deux cas la reprise de HLH n'est pas immédiate, le taux reste faible pendant 15 jours, puis s'élève pour atteindre progressivement les taux normaux de la phase folliculaire.

Le pic de LH pré-ovulatoire a lieu au 27° jour et 28°.

Une courbe parallèle se dessine pour le taux de FSH.

Au total après contraceptifs oraux: la plupart des cycles sont ovulatoires, mais l'ovulation est tardive, phénomène en rapport avec un " réveil " lent de l'hypophyse et un retard de la survenue de la décharge ovulante de LH.

La possibilité d'anomalies chromosomiques ou produit de conception à la suite de prescriptions anti-ovulatoires a été soulevée la première fois par D. CARR (lettre au Lancet 141 x 167). Cette étude apportait des résultats inquiétants, puisque sur les 8 produits d'avortements observés, 6 étaient porteurs d'aberration chromosomique.

En 1968, sur 26 produits d'avortements, 16 étaient aneuploïdes, soit 61% (rapporté par Boué JG et A - 1968). Ce pourcentage était

alors très frappant puisqu'il était comparé à celui de 22% constaté sur la première série de 227 caryotypes étudiée par CARR en 1967.Mais cette constatation perdait de sa gravité lorsqu'on l'accompagnait de plusieurs restrictions:

- La première étude portait sur 27 cas incluait les fausses couches-spontanées ou provoquées- survenues dans les cinq premiers mois de gestation.

- La deuxième étude -des spécimens post contraception- ne s'attachait qu'à l'examen de produits avant la dixième semaine.

- La différence dans les pourcentages était donc due au mode de recrutement des spécimens,plutôt qu'aux conditions de conception.

Le problème restait posé. L'étude de Carr avait des résultats contestables.

RICE, WRAY and COLL(1965) étudiant la fécondité après pilul ,sur 208 naissances constatent 7 foetus anormaux(sans caryotype) et estiment que la fréquence retrouvée est tout à fait superposable à la moyenne normale.

Les travaux de POLAND(1970) portant sur le sujet plus général de la contraception (orale ou autres méthodes) et de ses incidences sur le développement embryonnaire futur.

Aucune méthode n'a été accusée d'augmenter le pourcentage des anomalies viables.

Sur 394 avortements spontanés(sans précision sur la date)

- 83 mères avaient suivi la même méthode pendant les 6 mois précédents
- 62 mères,aucune méthode - groupe témoin-
- 239,méthodes variables inexploitables: 45% des foetus sont anormaux et la répartition selon les méthodes est la suivante:

45% _____ Ø et spermicides
44% _____ O contraception
21% _____ stérilet
59% _____ Pilule

selon les anomalies rencontrées

	anomalies de système (cardiaque - rénale)	grosses anomalies de développement
Pilule	21%	34%
Sans pilule	28%	17%

Il existerait donc une augmentation significative du pourcentage des anomalies foetales entre le groupe témoin, et le groupe ayant suivi (une) contraception orale.

Malheureusement, aucun caryotype n'est rapporté et il est impossible de préciser le pourcentage d'aberrations qui auraient pu être retrouvées.

PETERSON(1969) ne retrouve aucune différence dans la descendance de femmes ayant ou non suivi une thérapeutique contraceptive.

699 sans thérapeutique = 442 avec.

En Juin 1970, JB. et A. BOUE élargissent le cadre du problème en étudiant les caryotypes de produits d'avortements spontanés précoces après inhibition physiologique(grossesse ou fausse couche) et thérapeutique de l'ovulation.

En effet, une grossesse normale, ou une fausse couche dans les antécédents immédiats sont l'équivalent biologique théorique de la contraception orale: puisqu'il y a blocage de l'ovulation pendant deux à neuf mois et que le retour de l'ovulation est lui aussi retardé(retour de couches vers le 45° ou le 60° jour).

Sur 333 dossiers d'avortement avec caryotype du produit ovulaire

Normaux	Anormaux
128	205
38,4 %	61,6 %

Ce qui représente le pourcentage habituel d'aberrations chromosomiques retrouvé sur les produits de FCS avant la 10° S.

Sur 333 dossiers, 37 = post contraception
1° ovulation après pilule

	N x	An x
37	41 %	59 %
296	38 %	62 %

Il n'y a donc pas de différence sur cette large série de caryotype.

Classification plus fine des dossiers, avec référence à un groupe témoin où aucun arrêt de l'ovulation n'a été noté.

	N^x	AN^x
témoin	32%	68%
pilule	41%	59%
grossesse	19%	81%
fausse couche	32%	68%

Donc la pilule n'influerait pas sur la création d'aberrations chromosomiques.
Par ailleurs, le maximum de risque d'aberrations chromosomiques se manifeste dans la suite immédiate d'une grossesse.
Enfin, une notion supplémentaire est apportée, qui précise que le risque maximal dans les suites d'une grossesse se situerait dans les 2 à 6 mois qui suivent la grossesse.

Cette étude va donc à l'encontre des hypothèses que l'on pouvait émettre sur le caractère favorisant les aberrations chromosomiques de la contraception orale, par le biais d'une première ovulation tardive à l'arrêt de la prescription.

On peut seulement y objecter que cette étude porte sur les premières ovulations et non plus précisément sur la première (ou à la rigueur la 2e), la seule que nous tentions d'accuser plus haut.

* Deux des 34 malades que nous avons étudiées avaient été enceintes dès la première ovulation après contraceptifs oraux.

c) Perturbations de l'ovulation en rapport avec un déséquilibre hormonal extra-gonadique:

Presque toutes les maladies endocriniennes ont un retentissement gynécologique et s'accompagent d'aménorrhée.
" Il est hors de doute qu'il existe entre les glandes périphériques des relations réciproques soit directement soit par l'intermédiaire du système diencéphalo-hypophysaire."(UFER- 1969)

Les relations réciproques entre glandes génitales et cortex des surrénales apparaissent avec une netteté particulière

dans les états d'hyperfonctionnement surrénalien.

NETTER et MENAGE(1969) notent la possibilité d'aménorrhée et de troubles ovulatoires en rapport avec une hyperandrogénie d'origine surrénalienne isolée, se traduisant biologiquement par l'élévation des 17 cétostéroïdes urinaires.

Ces troubles sont guéris par l'administration de corticoïdes.

Quelques observations relatent l'existence d'interruptions répétées de grossesse coïncidant avec l'élévation de 17 cétos urinaires. Ceci ne signifie pas pour autant que toutes les grossesses avec taux urinaire élevé de 17 cétos soient vouées à l'interruption. Pourtant on doit retenir que la corticothérapie ramenant à la normale le taux des 17 cétostéroïdes chez certaines femmes ayant eu des avortements permet l'évolution de grossesses à terme(BOUCCARA)

Le mode d'action de cette hyperandrogénie d'origine surrénalienne peut être expliquée par une inhibition hypothalamo-hypophysaire par l'augmentation anormale des hormones surrénaliennes(NETTER- MENAGE)

Il a été décrit des anovulations en rapport avec une élévation même modérée des androgènes surrénaliens. Cette augmentation déprime la sécrétion cyclique de LH.(HENRION- GEANT)

Au total, l'hyperandrogénisme surrénalien- dont le principal témoin aux dosages hormonaux courants est l'élévation du taux urinaire des 17 cétos- par les perturbations de sécrétions hypophysaires(LH surtout) qu'il entraine-peut être à l'origine d'anovulations mais aussi d'ovulations pathologiques parceque tardives.

Nous retrouvons dans notre série deux cas d'hyperandrogénisme surrénalien.

d)Perturbations gynécologiques d'origine psychogène:

La possibilité d'ovulation retardée par des stress émotifs a été envisagée(THIEDE)

Cette dernière étiologie d'un retard ovulatoire doit être connue et envisagée.

L'une des observations de triploïdie en clinique humaine, rapportée par EDWARDS et COLL. apporté un appui à cette hypothèse; la mère était une schizophrène connue et traitée par les neuroleptiques(largactil) depuis quelques années. Or nous savons que les neuroleptiques entraînent souvent de longues périodes d'aménorrhée ou au moins un déséquilibre des cycles: une ovulation retardée pourrait être incriminée dans le cas de cette malade psychopathe, traitée par des neuroleptiques.

2. L'âge des mères : a une influence connue depuis longtemps sur le pourcentage de naissance de mongoliens. Cette même influence a été retrouvée dans F.C.S. dûe par aberration chromosomique

a) Constatations en biologie animale:

G. TALBERT étudie les effets de l'âge maternel sur les capacités de reproduction.

Dans nombre d'espèces, le déclin de la vie génitale active commence à se manifester par une augmentation de l'irrégularité des cycles.(que l'on reconnait sur l'étude des frottis vaginaux), par une diminution de la taille des portées, par une augmentation de la période qui s'écoule entre les grossesses menées à terme avec succès.

Tous ces phénomènes seraient en rapport avec une
- augmentation des cycles anovulatoires pendant cette période
- augmentation des anomalies de fécondation et d'implantation
- augmentation des avortements
- augmentation des morts-nés.

Dans toutes les espèces animales, on remarque
- une diminution du nombre de follicules et d'ovulations avec l'âge.
- Les corps jaunes qui ont un développement défectueux(moins stables, trop précoces) augmentent.

BOOT and MÜHLBOCK: découvrent un gros pourcentage d'oeufs anormaux parmi ceux qu'ils récoltent dans les trompes de souris agées.

KROHN: Chez le hamster, étudie le développement des oeufs provenant de la fécondation d'ovules d'animaux âgés, et le compare à celui d'une population d'oeufs de mères jeunes.

Le facteur " environnement " est éliminé par la transplantation des oeufs dans l'utérus de femelles pseudo-gestantes, toutes du même âge, jeunes.

63 oeufs étudiés

Mères vieilles	Mères jeunes
femelles pseudogestantes toutes jeunes	
5% arrivent à terme	49% arrivent à terme.

Au total en biologie animale avec l'âge:
- diminution des capacités de reproduction
- augmentation du pourcentage d'oeufs pathologiques.

b) En clinique humaine:

Dès 1909, Shuttelworth faisait remarquer le premier qu'il existait un rapport étroit entre le mongolisme et l'âge de la mère. Depuis lors on a calculé que le risque d'avoir un enfant mongolien était 20 fois plus grand chez des femmes de 40 ans que chez de plus jeunes femmes. (MILLER).

En 1954, PENROSE étudie l'âge des mères à la naissance d'enfants normaux et d'enfants mongoliens et met en évidence une nette recrudescence du pourcentage de naissances d trisomies chez les mères du groupe d'âge de 39 à 41 ans. (CF. courbe)

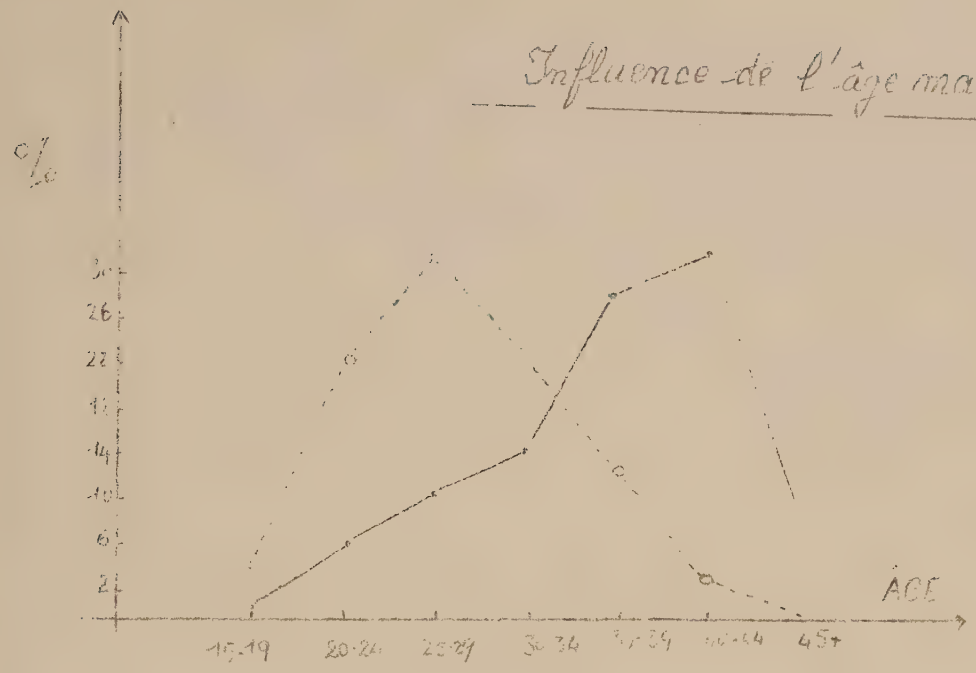
De même, en 1956, OSTER, puis en 1957 COLLMANN établissent que l'âge moyen des mères de trisomiques (36 ans) est nettement supérieur à celui moyen des parturientes (28 ans).

En 1962, SHAPIRO and Coll. précisent que le nombre des avortements dans les 12 premières semaines de la gestation était de:

- pourcentage	40‰	120‰
- mères	20 à 25 ans	35 ans et plus

Sur 37 mères de mongoliens suivies à la maternité Port-Royal, LUCAS (1969) retrouve le même pourcentage élevé de mères âgées: 16 ont < 29 ans - 21 ont > 30 ans.

Influence de l'âge maternel



Répartition de l'âge des mères, à la naissance d'enfants normaux (en pointillé) et d'enfants trisomiques 21 (traits pleins).

(d'après PENROSE)

JG et A. BOUE et LAZAR(1969) ont comparé les âges maternels selon les différents types d'anomalies chromosomiques identifiés dans 207 produits d'avortements spontanés.

Un groupe témoin est représenté par 140 femmes ayant eu un avortement spontané pendant la même période,et chez lesquelles le caryotype du zygote est normal.

- l'âge maternel moyen des 207 mères de foetus avec aberrations chromosomiques est----------30 ± 0,9 ans plus élevé que celui du groupe témoin---------- ------ 27,6 ans

Cette différence est encore plus nette,lorsqu'on considère le groupe des trisomies 32 ± 1,2 ns
avec évidence encore plus grande pour
les trisomies D: 35 ± 2,3 ans
G: 34,2 ± 3 ns

Par contre l'âge maternel ne paraît pas intervenir dans la formation de monosomies X,
et à l'opposé, les auteurs remarquent même une plus grande fréquence des triploïdes (mais peu de spécimens)
des tétraploïdes
chez les femmes jeunes.

aberrations chromosomiques et âge maternel							
tranche d'âge	monosomies	trisomies				triploïdies	tétraploïdies
	X	C	D	E	G		
29 ans	12	8	7	15	5	20	4
≥30 ans	12	5	13	12	11	11	1

Des conclusions analogues se retrouvent dans les travaux de BOWEN et LEE (1969).

Sur une série moindre : 41 cas (du FCS ch) ils notent la nette influence de l'âge maternel sur le groupe de trisomies. Pas de corrélationretrouvée dans le groupe des triploïdies, des monosomies.
12, parmi nos 34 malades ont un âge supérieur à 30 ans (8 sur 12 des embryons étaient trisomiques).

c) Hypothèses pathénogéniques

- Le vieillissement ovulaire peut être dû à l'âge de la mère simplement, mais aussi :

- aux perturbations hormonales des années pré-ménopausiques : en effet, cycles irréguliers et anovulatoires sont fréquemment rencontrés.

Le rapport FSH/LH serait déjà perturbé avant la ménopause (G. TALBERT), et l'élimination de FSH -triplée lors de la ménopause- subit une augmentation analogue lors des années pré-ménopausiques, entraînant un décalage du pic ovulant de LH. (ALBERT-FENHMANN).

Il pourrait aussi s'agir d'une diminution de la sensibilité des ovaires au stimulus hypothalamo-hypophysaire, avec l'âge (G. TALBERT).

Toutes ces perturbations hormonales pourraient entraîner des ovulations tardives, ajoutant au vieillissement ovulaire dû à l'âge, la surmaturité ovocytaire des cycles irréguliers.

3. Le vieillissement du spermatozoïde dans les voies génitales mâles.

On peut se demander si, comme les ovules, le spermatozoïde ne subit pas de son côté de surmaturation, si le délai entre maturation dans l'épididyme et éjaculation est trop long. BOMSEL HELMREICH (I). (1970)

En biologie animale, on sait que si le sperme utilisé pour l'insémination artificielle n'est pas collecté assez souvent chez le taureau, le premier éjaculat est moins fécondant (BOMSEL MELMREICH (I) 1970)

Chez la vache : l'insémination artificielle par du sperme vieilli in vitro entraîne une diminution du taux de la fécondation et une augmentation de la mortalité embryonnaire (SALISBURY FLERCHINGER 67)

Chez la lapine : ROCHE DZIUK et HODGE (1968) étudient la compétition entre des spermatozoïdes fraîchement éjaculés, et ceux vieillis in vitro, après insémination artificielle.
Le taux de descendants correspondant au phénotype de l'un ou de l'autre des pères montre qu'il y a mélange du sperme frais et âgé, le sperme frais induit la majorité des fécondations. On peut donc penser que le spermatozoïde surmaturé n'est donc pas capable de compétition avec les spermatozoïdes fraîchement maturés.

En clinique humaine, on reste encore dans une grande part dans le domaine de la spéculation. On peut supposer que -la spermatogénèse étant continue- l'éjaculat est fait d'un mélange de sperme frais et âgé, et que le spermatozoïde fécondant aura beaucoup plus de chances d'être jeune. Cependant, on peut toujours soulever l'hypothèse d'une aggression extérieure (hyperthermie par exemple), venant perturber globalement la spermatogénèse au cours de l'une de ses phases. Le contingent de gamètes mâles ainsi bloqué -même momentanément- dans leurs divisions, pourrait alors être surmaturé. Mais il s'agit de suppositions; en fait, le facteur de surmaturation du spermatozoïde dans les voies mâles est très peu précisé.

* Par contre, on sait qu'il existe, en dehors de tout vieillissement, des modifications importantes du nombre, de la mobilité et du pourcentage de formes normales des spermatozoïdes.
On peut dans certains cas suspecter le rôle du père (45XO où le gonosome ♂ peut être le manquant), mais on ne sait encore apporter de preuve irréfutable.
On peut analyser par microspectrophotométrie l'ADN spermatique chez l'homme (BOUCCARA 1968) et on a remarqué qu'il y aurait une diminution plus fréquente de ce DNA dans les cas d'avortements habituels (JOEL 1966). Mais cet examen n'est pas encore de pratique courante.

- Deux oligo-asthénospermies sont retrouvées sur les 34 dossiers étudiés

4. Le vieillissement des gamètes dû à une fécondation tardive

Le manque de synchronisation dans la mise en présence des deux gamètes est une cause importante de vieillissement:

- ou bien l'ovule, une fois pondu, dans la trompe attend" le spermatozoïde et vieillit;
- ou bien le spermatozoïde séjourne d'façon anormale et prolongée dans les voies génitales féminines avant de pouvoir rencontrer l'ovule.

a) En expérimentation animale:

- La conséquence la plus évidente d'une fécondation retardée est une diminution des descendants à la naissance, dus
  . à une diminution du nombre d'oeufs fécondés,
  .. à une augmentation de la mortalité embryonnaire (BOMSEL HELMREICH (1), 1970.
- Les expériences portant les unes sur la fécondation d'ovules vieillis (après la ponte) par du sperme frais, les autres sur la fécondation d'ovules "jeunes" par du sperme vieilli.
- Ces circonstances expérimentales induisent
  . des triploïdies par digynie ou dispermie
  .. mais aussi des aneuploïdies.

* Fécondation d'ovules vieillis :

Chez le hamster:

- la fécondation retardée de 5 heures par rapport à l'ovulation entraîne les faits suivants :

:seulement 50% des oeufs sont fécondés,
.parmi ceux-ci 30/88, 34%, sont digyniques;

-lorsque fécondation et ovulation sont synchrones, aucun oeuf pathologique n'est observé. ([illegible], FERNANDEZ, SANO 1958).

Chez la truie :

- Sur 53 ovocytes fécondés entre deux et six heures après l'ovulation
.21% sont digyniques
.11% sont polyspermiques (C. THIBAULT 1959).

- Lorsque la fécondation a lieu de la 44° à la 60° heure, 81% des femelles sont gestantes au 25° jour, alors que, après la 60° heure, 9% des femelles sont gestantes au 25° jour (BOMSEL HELMREICH 1961).

Chez la ratte:

- Au fur et à mesure que s'allonge le délai d'ovulation-fécondation, la fréquence des dispermies augmente progressivement.

- Si l'accouplement a lieu 10h. avant l'ovulation, il y a 1,2% d'oeufs dispermiques.

- Si l'accouplement a lieu 6 à 8 h. après l'ovulation, il y a 8,8% d'oeufs dispermiques. (AUSTIN et BRADES, 1953).

Chez la lapine:

- Sur 92 ovocytes âgés de 10h. au moment de l'ovulation, 10 seulement sont fécondés, 5 sont digyniques. (THIBAULT 1967)

- Lorsque l'accouplement a lieu 5 à 11 h. après l'ovulation, il y a 9 fois plus d'aneuploïdes et de triploïdes. (VICKERS 1959)

AUSTIN C. R. (1967) étudie les effets des délais ovulation-fécondation chez la lapine. On retarde le coït de 3 à 7 h. par rapport au moment de l'ovulation déclenché expérimentalement (par accouplement avec un mâle vasectomisé ou par injection de gonadotrophines.)

C'est ainsi que C.R. AUSTIN obtient:

- 25% de triploïdes (pourcentage nettement supérieur à celui du groupe témoin)
- 63% de blastocytes hyper ou hypo diploïdes (alors que 16% lorsque la fécondation a lieu normalement).

SHAVER et D. CARR (1967) observent aussi une diminution des fécondations si l'accouplement est retardé de plus de Dix heures chez la lapine, et retrouvent une proportion élevée de triploïdes et de trisomiqies.

Chez le cobaye:

Si l'oeuf est fécondé une dizaine d'heures après l'ovulation,

- le taux de fécondation passe de 83% à 67%
- La taille des portées passe de 2,6 à 1,7.
- le pourcentage des gestations anormales et de mortalité embryonnaire passe de 12% à 34%.

* * Fécondation par du sperme vieilli:

Chez le lapine:

On observe une nette diminution de la fécondabilité lorsqu'il s'agit de sperme ayant séjourné plus de 22 h. dans les voies génitales femelles.(La normale est de 11h.)(TESH 1966)

Cette baisse de la fécondabilité s'accompagne d'anomalies de la fécondation.

La fécondation in vitro d'ovules de lapine fraichement pondus,par du sperme ayant vieilli 20 h.a comme résultat:

- 40% seulement des oeufs sont fécondés.
- Parmi ces 40%, 40% sont digyniques(THIBAULT 1967)

* * * Fécondation de deux gamètes vieillis:

Oeuf vieilli in vitro X sperme également vieilli.

Fécondation in vitro:

Chez le lapin:

Ce phénomène réduit à 40% le pourcentage des oeufs fécondés,mais par contre élève à 52% le pourcentage des digynies, à 21% le pourcentage des dispermies.(THIBAULT,1967)

Cette dernière expérience est importante dans la mesure où elle est prétiquée in vitro,et ne fait pas entrer en jeu d'éventuelles modifications hormonales du milieu,qui pourraient être sources d'asynchronisme dans la rencontre des gamètes(mauvaise imprégnation hormonale du milieu utérin ou tubaire.)

b) En clinique humaine:

- S'il est simple en biologie animale d'avoir une notion précise de la diminution de la fertilité d'une espèce,il est évidement impossible d'avoir une telle notion en pathologie humaine.
- Par contre il est possible de tenter d'établir un rapport entre aberration chromosomique du foetus et fécondation tardive.
- Et pourtant chez la femme,les dangers de décalage ovulation-fécondation sont encore plus sérieux que dans la plupart des espèces animales que l'on peut considérer comme protégées par l'existence d'un oestrus,ou d'une ovulation provoquée par l'accouplement,garants d'un synchronisme dans la rencohtre des gamètes.

* Les conditions d'étude des dossiers, a posteriori, sont souvent difficiles:

d'une part le seul témoin simple de l'ovulation dont nous disposons, est le décalage de la courbe thermique. Il est souvent difficile à obtenir de façon rigoureuse de la part des malades.

- On peut alors seulement se retrancher vers des calculs approximatifs en présumant que l'ovulation a lieu DR- 14 jours. L'imprécision d'une telle méthode est évidente.

- D'autre part, il y a souvent plusieurs rapports qui peuvent avoir été fécondants autour de la date présumée de l'ovulation.

Toutes ces restrictions montrent bien la difficulté qu'il y a à obtenir une certitude de décalage ovulation-fécondation?

* * Plusieurs études viennent pourtant confirmer les résultats obtenus en biologie animale.

IFFY(1965) étudie 19 cas d'avortements spontanés précoces.

Sur les 19 produits, 14 proviennent de fécondation ayant eu lieu à partir du 17° jour du cycle, 4 autres des 7°, 9°, 10°, 12° jour du cycle.

Aucune autre cause n'est retrouvée à ces fausses-couches. L'écart entre l'âge de l'ovule et l'âge du spermatozoïde est la cause probable, encore qu'aucun caryotype n'ait été pratiqué.

A. et JG BOUE(Mars 1970) ont recueilli 13 dossiers apportant des notions précises sur l'asynchronisme de la rencontre ovule-spermatozoïde.

- Les renseignements sont apportés par la courbe thermique
- Les dates notées des rapports sexuels.

Dans 5 observations, le rapport fécondant ne peut avoir eu lieu
- que 3 à 5 jours avant l'ovulation.
- les caryotypes des foetus sont: 47 C
  47 D
  47 E
  47 G
  Tétraploïdie

Dans 1 observation, le rapport fécondant se situe 3 jours après l'ovulation.

caryotype ——→ triploïdie.

Dans 7 observations, le rapport fécondant peut se situer:

soit 2 à 6 jours avant l'ovulation

soit 2 à 5 jours après.

caryotype _____ 47 A

3x47 D

47 C

2xTriploïdies.

J. COHEN(Octobre 1970) rapporte:

4 cas où un délai entre ovulation-fécondation sont retrouvés.

Les caryotypes montrent:

- délai . 48h. : 1 triploïdie
  47 D
- délai = 4 jours: 47 A
- délai = 5 jours: 47 D

Des constatations analogues ont été rapportées parmi 36 observations de mongoliens nés à la maternité Port-Royal(LUCAS- 69)

Dans 2 cas, le délai >48 h.

- Le 1° est celui d'une malade dont l'ovulation se situe habituellement vers le 18° jour.(Cycles habituels de 30 jours - courbes thermiques). Il y a eu un rapport unique dans le cycle,le 12° jour.
- Le 2° est celui d'une patiente dont l'ovulation est habituellement au 14° jour,et les seuls rapports sexuels se situent au 11° et 12° jour.

Enfin en Mai 1970, RODRIGO-GUERRERO et LANCTOT rapportent une étude de 223 patientes,examinées soit dans le cadre d'un bilan pour stérilité,soit en vue d'une contraception.

Les malades notaient leur température matinale,et la date de leurs rapports sexuels.

Jo est le jour de l'ovulation.

S'il y a un seul rapport dans le cycle,c'est lui le responsable.

S'il y en a eu plusieurs, le plus proche de Jo est considéré comme le responsable.

DAYS	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	TOTAL
Avortement	-	-	2	1	2	1	2	1	1	3	1	2	2	21
Acc. N.T.	3	4	11	15	13	24	21	18	22	24	25	16	6	202
TOTAL	3	4	13	16	15	28	23	19	23	27	26	18	8	223
PROP. Avort.	-	-	15%	6%	13%	14%	9%	5%	4%	11%	4%	11%	25%	9%

Et l'on remarque que lorsque le délai ovulation-fécondation dépasse 48 h. il y a une nette augmentation du pourcentage des avortements.

Malheureusement, on n'a pas sur cette série d'étude chromosomique des oeufs.

Ces différentes études animales ou humaines montrent qu'un fécondation à laquelle participe un gamète âgé

- parceuqe le rapport fécondant a eu lieu trop tard ou trop tôt, avant ou après l'ovulation-peut être responsable d'
- une diminution du taux de fécondation, dont les seuls témoins sont les séries animales.
- une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce, en rapport avec des aberrations chromosomiques;
- 4 observations sur 34 mettent en évidence dans notre série, un délai ovulation-fécondation.

c) Hypothèses pathologiques en clinique humaine:

- Le retard à la rencontre des gamètes peut être le fait du simple hasard.

Ainsi GERMAN suppose que l'augmentation du nombre de mongoliens avec l'âge de la mère ne serait pas en rapport avec une transformation de l'axe génital, mais avec un changement du comportement sexuel des couples plus âgés: ainsi la réduction du nombre de rapports augmenterait la possibilité d'un asynchronisme entre ovulation et fécondation.

Il peut aussi s'agir d'une contraception par abstinence périodique (type méthode Ogino) mal conduite.

- Mais le milieu utéro-tubaire peut lui-même être le siège de modifications telles qu'il remplit mal son rôle dans le transport des gamètes.

L'influence de la progestérone x est très importante x sur le

milieu utéro-tubaire. Elle augmenterait le péristaltisme tubaire et diminuerait les contractions utérines(MASTROTANNI et BOMSEL-HELMREICH (1)) influant sur [illegible] 1970 le passage de la jonction utéro-tubaire,sur les modifications physiologiques des oeufs par une variation du milieu tubair..

Par exemple:

Chez la truie: Lorsque l'ovulation est provoquée en phase lutéale 32% des oeufs sont fécondés,parmi eux 61% sont polyspermiques (HUNTER 1967). Une injection de progestérone au moment de l'ovulation entraine une augmentation des oeufs polyspermiques,une accélération du transit tubaire.(DAYET POLGE 1968)

En clinique humaine:

On ne peut que supposer par analogie, que de tels phénomènes peuvent être à l'origine d'asynchronisme de la rencontre des gamètes.

Nous savons qu'après oestro-progestatifs,l'endomètre reste,pendant les deux cycles suivants,mince et hypoplasique. (G. CHEVALLIER 1967).

L'arrêt du traitement est certes suivi d'un retour à la normale mais après trois à six mois(ROSENBAUM 70)

De même,l'état hormonal pré-ménopousique, par le déséquilibre qui le caractérise,peut être à l'origine de telles perturbations endométriales.

——— Il faut savoir que la fécondation retardée,cause certaine d'aneuploïdies chez l'animal,et probable en pathologie huamine,peut-être le fait du hasard,mais aussi de perturbations hormonales dues à l'âge ou aux thérapeutiques.

3- AUTRES CIRCONSTANCES FAVORISANTES

D'autres phénomènes peuvent être inculpés à l'origine des aberrations chromosomiques.

Ce sont:
- les irradiations
- les viroses
- certaines drogues
- certaines aberrations chromosomiques des parents.

1) Des travaux expérimentaux ont depuis longtemps montré que l'irradiation gonadique est source d'aberrations chromosomiques dans la descendance.

En 1964, LEJEUNE et AL. font un rapprochement entre l'irradiation des parents et la fréquence des cas de mongolisme chez leurs descendants.

En 1968, UCHIDA, HOLUNGA et LOWLER, ont tenté d'apprécier l'incidence de ce facteur sur un nombre suffisant de femmes, (sur leur descendance).

Deux groupes de 972 enfants ont été comparés. Le(1°) servait de groupe témoin, et était constitué d'enfants nés de mères n'ayant subi aucune irradiation. Le (2°) comprenait des enfants nés de mères ayant subi-avant la grossesse- des examens radiologiques: digestifs, osseux lombaires, urographies(-pas d' hystérographies-)

Les résultats furent les suivants:

(1°) témoins	(2°) irradiés
une seule trisomie (mongolisme) a été retrouvée	11 aberrations (vérifiées sur caryotype)

Le détail de 11 aberrations:
- 8 trisomies 21
- 2 trisomies 18
- 1 translocation avec un ch. en anneau.

Et les auteurs posent le problème d'un éventuel accroissement de la sensibilité à la non-disjonction autosomique sous l'effet des radiations.

Ils notent d'autre part, le plus grand nombre de trisomies dans le groupe de mères agées de plus de 35 ans; mais cette influence de l'âge maternel sur la fréquence des trisomies ne semble pas différer de celle que nous connaissions déjà au niveau d'une population normale, irradiée ou non.

Toujours est-il que ces résultats devraient inciter à la modération dans les prescriptions d'examens radiologiques chez des femmes jeunes qui n'ont pas encore obtenu tous les enfants qu'elles désirent.

2) Les virus, à côté des radiations, figurant parmi les éléments qu'il est classique d'incriminer devant des anomalies du développement embryonnaire en rapport avec des aberrations chromosomiques.

En 1962, COLLMAN, étudiant l'épidémiologie du mongolisme, en Australie, remarque une variation dans la fréquence selon les années, un plus grand pourcentage dans les villes par rapport aux campagnes, et l'existence de concentrations locales géographiques (certains quartiers des villes, certains territoires des campagnes) concernant plus de 40% des naissances de mongoliens.
Ces observations seraient en faveur d'un agent causal commun, vraisemblablement infectieux, viral.

En 1965, STOLLER et COLLMAN signalent, dans une nouvelle étude réalisée en Australie, portant sur une période de 22 ans, une relation significative entre la fréquence des cas de mongolisme et la fréquence des hépatites à virus.

ROBINSON et PUCK (1965) rapportent une étude sur 3 367 enfants nés à l'hôpital de Denver.
- 0,6% d'anomalies chromosomiques sur 1 009 enfants nés pendant l'été 1964.
- 0% sur 1 541 nés pendant les mois précédents.
- 0% sur 817 nés pendant les mois suivants.

Le seul facteur qui a pu être mis en cause semble être la survenue d'une épidémie de rubéole fin 1963, début 1964.

JACOBSON et BARTER (1967) notent de la même façon, dans la région de Washington, une recrudescence des avortements par aberration chromosomique au cours des mois de novembre à février, qui sont les mois les plus riches en infections virales.

JG et A. BOUE (1966) évoquent la possibilité d'un mécanisme pré-conceptionnel dans le déterminisme de telles anomalies : l'aberration chromosomique chez le foetus serait le résultat d'une structure pathologique du gamète paternel ou maternel. Par exemple, le virus de la rubéole agirait non seulement sur l'embryon en causant des malformations communes de l'infection pendant les premières semaines de la grossesse, mais aussi sur l'adulte, en altérant les gamètes. Leurs travaux expérimentaux étayent cette hypothèse, puisqu'ils mettent en évidence des cassures chromosomiques et chromatidiennes dans 20% des cellules chroniquement infectées par le virus de la rubéole.

Les virus sont donc capables -par leur action sur la division cellulaire- de favoriser le développement d'anomalies chromosomiques foetales en altérant les gamètes des parents, hypothéquant ainsi le capital chromosomique de la descendance.

3) Des études génétiques ont été pratiquées chez les parents pour tenter de découvrir une éventuelle anomalie du caryotype à l'origine de la formation d'un oeuf hétéroploïde.

Les caryotypes des parents ont été pratiqués soit de manière systématique, soit devant la découverte d'une aberration chromosomique rare (trisomie rare ou translocation) chez le foetus, soit devant la répétition des fausses couches spontanées.

En 1968 BISHUN et MORTON sur

- 27 cas de FCS à répétition trouvent : 1 cas de mosaïque, 26 cas où mère normale 46XX.
- la mosaïque a pour caryotype :
  . sur 145 cellules (100 leucocytes, 45 cellules peau)
  - 51 cellules à 45XO - 89 cellules à 46XX
- il n'y a pas eu de caryotype pratiqué chez les pères.

PERGAMENT, KADOTANI, et SATO (1968) étudient les caryotypes de 39 couples plus 4 femmes seules (devant la répétition des fausses couches spontanées).
Sur 82 caryotypes : aucune mosaïque, mais anomalies de forme des chromosomes dans certains cas et un cas de translocation.

JACOBSON et BARTER (1967), toujours devant la répétition des FCS, pratiquent une étude génétique et sans donner de précision numérique, incriminent les translocations comme facteurs favorisants.

BOUE J et AG et COLL (1968), à l'hôpital Saint-Antoine à Paris, ont étudié sur une série de 16 avortements chromosomiques les caryotypes des parents : dans 3 cas (1 cas devant répétition FCS; 2 cas devant trisomie rare - A, F-)
Dans deux cas, les examens -pratiqués dans le service du professeur Lejeune- ont montré des anomalies :

1- majorité de cellules normales, mais présence à 2 reprises d'une cellule à 49 chromosomes (5X probables)

2- Père : 1 cellule XYY
Mère : 1 cellule 62 ch.
1 cellule 47 ch. (XXX)

Dans les deux cas, aucune nouvelle grossesse n'est survenue.

Enfin, A et JG BOUE, lors d'un entretien avec B. PARENT, rappellent la notion déjà connue sur le fait que la transmission des translocations des gamètes parentaux, peut risquer d'aboutir à la formation d'un oeuf porteur d'une anomalie chromosomique. Les risques de récidive seraient alors accrus.
L'étude des caryotypes des parents peut donc aider à porter un diagnostic étiologique, un pronostic pour les grossesses ultérieures.

4) Certaines <u>drogues</u> enfin, pourraient être à l'origine de la formation d'hétéroploïdes.
En dehors de la connaissance de certaines thérapeutiques dangereuses dans la mesure où elles ont une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, venant perturber le cycle (par exemple: les neuroleptiques), les seules notions que nous ayons sur l'effet des drogues

sur le caryotype sont expérimentables.

PINCIS et WADDINGTON (1939) baignèrent des oeufs de lapines au moment de la première division de segmentation, dans des solutions de colchicine et obtinrent 11 oeufs tétraploïdes.
De nombreuses expériences ont suivi, mais les anomalies provoquées par la colchicine sont nombreuses, tant sur l'ovocyte non encore fécondé que sur l'oeuf, et on avait peu de précisions sur la pathologie propre de la fécondation.

BOMSEL HELMREICH et THIBAULT (1962), mettant à profit la possibilité de féconder in vitro l'ovocyte de lapine, parviennent à perturber un temps déterminé de la fécondation : ils induisent la rétention expérimentale du deuxième globule polaire en faisant agir la colchicine (ou la colcémide) 30 minutes avant et 30 minutes après le moment connu de la fécondation. 97% des oeufs obtenus sont triploïdes.
La colchicine est la seule drogue dont l'action perturbatrice au niveau de l'oeuf ait été nettement prouvée de façon expérimentale chez l'animal.

Les produits qui composent le très large arsenal pharmacologique ont des effets en clinique humaine qui sont loins d'être parfaitement connus, et leur inocuité sur les étapes de la fécondation et sur l'oeuf n'est que très peu précisée.
Cette incertitude invite à la prudence dans les prescriptions chez une jeune femme désirant une grossesse ou au début de celle-ci, réservant l'emploi des thérapeutiques à leurs seules indications majeures.

B - C L I N I Q U E

A) LE CHOIX DES SPECIMENS

Le diagnostic d'aberration chromosomique se fait sur l'étude du caryotype embryonnaire. Cette étude nécessite la mise en culture de cellules ovulaires, même quand leur vitalité est faible (rétention prolongée in utéro d'un oeuf mort).
Le choix des spécimens se doit d'être rigoureux et certains critères doivent être observés:

l'âge du produit

De 1965 à 1967, CARR a étudié 200 produits d'avortements spontanés survenus avant le 154° jour après les dernières règles, soit des foetus avant la 20° semaine de grossesse, et dont le poids ne dépassait pas 500 grammes. Il a inclus en plus, tous les foetus dont le poids excédait 500 grammes, mais qui étaient porteurs d'anomalies macrocoscopiques patentes.

En 1969, BOEN et LEE précisent qu'ils éliminent systématiquement les foetus dont la taille est supérieure à 16 cm, ce qui correspondait à la 15° semaine de développement.

Actuellement JG, A. BOUE [illegible] considèrent surtout les avortements spontanés des 3 premiers mois, éliminent ceux de plus de 3 mois avec foetus morphologiquement normaux.

Et MIKAMO G. sélectionne les embryons plus sur la taille du corps et sur le degré de développement que sur l'âge de la grossesse d'après les dernières règles. Les normes sont données par l'étude de 300 embryons normaux prélevés par laparotomie.

Il faut par ailleurs tenter d'éliminer tous les produits qui pourraient induire en erreur: par exemple:
- les produits d'avortement dont le caractère spontané peut être mis en doute
- et les débris ovulaires non identifiables prélevés par curetage: leur architecture d'ensemble est impossible à reconnaître, et d'autre part, le risque de mettre en culture des cellules endométriales maternelles est grand; or ARAKAKI, WAXMAN et SMITH exposent la possibilité d'hétéroploïdes dans les cellules endométriales où

le nombre de chromosomes serait variable. Il faut donc éviter d'inclure dans l'étude, des colonies cellulaires endométriales.

A l'inverse, il est difficile de récolter les produits d'avortements très précoces qui passent inaperçus: la fausse couche survient après quelques jours de retard de règles et le phénomène est interprété par la malade comme un simple allongement accidentel de son cycle. Le diagnostic ne peut être fait qu'à postériori sur un plateau hyperthermique dépassant 15 jours, et l'on conçoit la difficulté d'informer les patientes de telles éventualités et de les conduire à récuperer l'oeuf. Selon A. et JG. BOUE et PARENT, seules 7% des fausses couches auraient une expression clinique; les autres passeraient inaperçues. Il n'y a par ailleurs que chez les animaux que l'on peut savoir le pourcentage de descendants vivants par rapport au nombre de fécondations possibles et dénombrées. C'est ainsi que WITSCHI (1963) observe qu'il y a 30% de morts pendant la grossesse chez les mammifères, dont 20% durant les deux premiers mois.

H. THIEDE soulève encore deux causes possibles d'erreur: certains oeufs ne s'implantent jamais et sont perdus avec les règles suivantes; certaines grossesses sont mal "datées": l'hémorragie de nidation étant interprétée comme les dernières règles normales. Cependant il est possible parfois de poser, sur l'aspect du placenta, en fonction des altérations qu'il présente, un diagnostic rétrospectif de l'aberration, et de donner une date assez précise de l'arrêt du développement de l'oeuf.

B) LES RESULTATS:

1- Le tableau clinique:

La fausse couche en elle-même est banale: expulsion spontanée, précédée de métrorragies d'un oeuf complet ou non. Mais certains signes précurseurs peuvent faire soupçonner l'origine chromosomique de l'avortement: qu'ils soient retrouvés à l'interrogatoire lors de l'admission de la patiente pour sa fausse couche, ou qu'ils aient déjà donné l'alarme lors des premières consultations prénatales. Le caractère essentiel est la précocité de ces signes, concordant avec la notion que la mort de l'oeuf est très précoce, même si la

rétention in utéro et la date de l'expulsion proprement dite sont plus prolongées et tardives.

E. PHILIPPE, J. BOUE et A. BOUE, en effet, ont pu déterminé avec précision l'âge du zygote. Des différences nettes apparaissent selon le type d'aberrations; mais la durée de vie moyenne est de 5,6±0,6 semaines, c'est-à-dire que la vie de l'oeuf dépasse rarement le 45° jour post-conceptionnel. Cecu peut cependant se produire: on a déjà observé des cas de triploïdies arrivant près du terme.

Cliniquement, un signe essentiel sur lequel insistent JG. et A. BOUE, COHEN J., VINCENT C. et HENRION et PAPIERNIK, est l'existence quasi constante de petites métrorragies noirâtres très précoces (entre la 3° et la 8° semaine). La mort de l'oeuf s'accompagne du défaut de développement de l'utérus, qui est souvent trop petit pour l'âge présumé de la grossesse. (HENRION et PAPIERNIK). Mais cet élément est, on le conçoit, très fréquemment difficile à évaluer au début de la grossesse.

Enfin, sur le plan biologique, il faut noter l'imporatnce des dosages hormonaux (prégnandiol-phénolstéroïdes) urinaires: A. et JG. BOUE (mars 70) ont en effet remarqué la grande fidélité de ses dosages, reflet précis de l'activité de l'oeuf.

JG. et A. BOUE, COHEN J., VINCENT C., dans les 16 cas qu'ils étudient, retrouvent un effondrement constant des dosages hormonaux au moment de la mort de l'embryon (vers le 40°-45° jour). Chaque fois que les taux étaient bas, un traitement substitutif a été entrepris, parfois à des doses élevées, sans jamais modifier ni l'évolution de la grossesse, ni les manifestations fonctionnelles ni le taux d'excrétion urinaire des stéroïdes.

La date de l'expulsion, enfin, résultat de la durée de développement du Zygote et de la durée de rétention in utéro a été étudiée par JG. et A. BOUE (1969)

Pour l'ensemble de leurs observations la durée moyenne est de 11,6 semaines. Et ces constatations coïncident avec celles de D. CARR (1967) qui donne 85,9 ± 3,21 jours comme durée de gestation d'embryons anormaux contre 106,7 ± 8,9 jours pour les embryons normaux.

Là encore le type de l'anomalie influe,et la durée de gestation est modifiée en fonction du type de l'aberration. Sur 201 aberrations,A. et JG. BOUE rapportent:

	Nbre.obs.	Durée(semaines-à partir conception présumée)
45 XD	33	12,2 ± 1,2
TRISOMIES	117	10,5 ± 0,5
48	5	
69	39	15 ± 1,6
92	7	11,1 ± 1,5
TOTAL	201	11,6 ± 0,5

SELON LE TYPE DE TRISOMIE

A	3	trop peu de cas –
A	2	–
C	21	9,6 ± 1,1
47 D	29	10,9 ± 1,1
E	39	10,2 ± 1,0
F	1	–
G	22	12 ± 1,4
TOTAL	117	10,5 ± 0,5

Enfin un facteur de correction est à connaitre pour l'estimation de la durée de la gestation: en effet, seul le temps de rétention in utero serait vraissemblablement modifié par le traitement hormonal, même si l'oeuf est déjà mort.

Au total, l'existence de métrorragies précoces(3° à 8° semaine), d'une discordance, souvent difficile à apprécier, entre le volume utérin et lâge présumé de la grossesse, et de dosages hormonaux effondrés(avant la 10° semaine) et non améliorés par le traitement substitutif doit faire soupçonner la mort de l'embryon; la précocité de ce décés in utero doit en faire évoquer l'origine hétéroploïde.

L'association de ces signes, voir même la seule baisse nette et irréversible des dosages hormonaux avant ou pendant la 10° semaine post-conceptionnelle doit autoriser à l'abstention thérapeutique hormonale abusive et à laisser s'effectuer spontanément

l'avortement inéluctable.
D'autre part, le problème se pose même de la nocivité possible d'une prescription hormonale: en effet, si l'on pense que le fléchissement des taux d'excrétion urinaire de stéroïdes témoigne du fait que le relai hormonal corps-jaune placenta, en raison du ralentissement et du désordre de la croissance cellulaire, s'établit mal et tardivement, il semble inutile et dangereux d'aider la grossesse à franchir un cap difficile et de risquer de mener, parfois, à terme, un foetus porteur d'aberration chromosomique sévère.
PAPIERNIK cite ainsi le cas d'une trisoïdie menée à terme(naissance d'un mort-né 69 XXY, au 9° mois)après thérapeutique hormonale itérative tout au long d'une grossesse, malgré la persistance de métrorragies et d'un utérus trop petit, malgré la chute précoce et irréversible des dosages hormonaux.
Cette chute précoce des éliminations hormonales urinaires, a été ensuite retrouvée dans plusieurs cas, de grossesses avec naissance à terme d'enfants mongoliens.
Et le problème qui se pose actuellement est de savoir le danger qu'il y a , non pas tant de prolonger jusqu'au terme un triploïde (qui sera un mort-né, ou mourra très précocement), mais de conduire à la vie un enfant mongolien, malgré l'alarme des dosages hormonaux dont on pallie les carences.

2) Les caryotypes:

Le caryotype humain normal compte 46 chomosomes, dont 44 autosomes et deux gonosomes. Depuis la convention de Denver en 1960, on classe les chromosomes par paire et par taille. Chaque paire est constituée d'un chromosome d'origine paternel et un d'origine maternel. Certaines paires chromosomiques étant difficiles à reconnaitre entre elles, des groupes ont été individua-

lisés rassemblant les chromosomes de même taille et de même aspect:A(1-3),B(4-5) C(6-12 et X),D(13-15),E(16-18),F(19-20)et G(21-22 etY).

La principale série est celle rapportée par JG. et A. BOUE(1970) portant sur 1000 avortements spontanés,reçus au laboratoire de la SESEP,au château de Longchamp,de l'automne 1965 à JUIllet 69. Des cultures ont été effectuées sur 743 spécimens et 520 ont donné une bonne prolifération cellulaire,permettant d'établir un caryotype.

Sur ces 520 spécimens, 26% ont té trouvés porteurs d'aberrations chromosomiques: soit 51% /

Les fréquences d'aberrations chromosomiques sur l'ensemble des caryotypes effectués varient selon les auteurs et chez les mêmes auteurs au fil des années. En effet,les critères de sélection des produits d'avortement sont maintenant mieux fixés et en dehors des études de produits résultant de fausses couches provoquées,menées systématiquement dans le but de constituer un groupe témoin,toutes les fausses couches suspectes de ne pas être spontanées et toutes celles dépassant la 10° semaine post-conceptionnelle sont éliminées.

Ainsi en 1967 D. CARR avait 22% d'hétéroploïdes,mais il incluait dans son étude,les foetus jusqu'à 20 semaines et les produits d'avortements provoqués.

En 1965 SZULMAN n'examinait que les oeufs macroscopiquement pathologiques.

En 1964, H. THIEDE et H. SALM ne s'attachaient qu'à l'étude des oeufs clairs,et découvraient 6 aneuploïdes sur 7 oeufs clairs caryotypés.

Et en 1966,les mêmes auteurs n'avaient plus que 8% d'aberrations sur 101 produits,mais incluaient les fausses couches du second trimestre.

Actuellement il semble que tous s'accordent pour dire avec J.G. BOUE(1969) que les avortements par aberration chromosomique re-

présentent 70% des avortements de la conception à 6 semaines, mais ce chiffre n'est plus que de 45% si on étend la période d'observation jusqu'à 10 semaines, et si l'étude porte sur des spécimens ayant évolué jusqu'à 5 mois, le pourcentage tombe à 20%.

Et encore de nombreuses restrictions sont à apporter: la première est que le gynécologue n'envoie peut-être au laboratoire que les fausses couches qu'il soupçonne d'être chromosomiques, et demande un caryotype foetal plus volontiers sur les produits de récidive.

La seconde est la difficulté qu'il y a à constituer et à étudier un groupe-témoin. Il serait en effet intéressant d'une part de connaître la proportion d'aneuploïdes chez les embryons obtenus par fausse couche provoquée: en France, on se heurte au problème du caractère illégal de l'avortement et une part des patientes ne vient pas à l'hôpital, l'autre partie vient consulter alors que l'oeuf est déjà mutilé ou totalement expulsé et perdu. La petite série des avortements thérapeutiques ne saurait constituer un groupe de référence valable. Et il est ainsi difficile de dire le pourcentage exact d'hétéroploïdes dans la population totale des embryons avant la 10° semaine. Une étude a été pratiquée au Japon sur une série n'englobant que des avortements provoqués: SASAKI et TAKINO(1967) trouvent seulement 5% d'aberrations chromosomiques sur 140 produits examinés. Un rapport de la Conférence de Genève(1966) donne 2% d'aberrations seulement. (9/ 458 produits caryotypés). Mais sur ces pourcentages très faibles on peut objecter que nombre de fausses couches provoquées se passent après la 7° semaine et qu'il y a là encore un facteur d'erreurs dans l'estimation des pourcentages d'une série témoin. Il serait en effet important d'obtenir un échantillon de population " tout-venant " et de juger sur l'histoire clinique des patientes le pourcentage de fausses couches spontanées, d'aberrations chromosomiques, de malformations à la naissance, d'accouchements normaux.

Même si on parvenait à une telle étude, on se heurterait encore au problème des fausses couches si précoces qu'elles passent inaperçues, éventualité que nous avons déjà évoquée.

Parmi les différentes anomalies reconnues dans les tissus, certaines n'ont jamais été observées à terme et semblent toujours létales. C'est le cas - des trisomies A.B.C.F.E.
- des doubles trisomies autosomiques
- des triploïdies(presque toujours)
- des tétraploïdies

D'autres anomalies sont semblables à celles observées chez des nouveaux-nés malformés ou des êtres viables.

- trisomies D ou G(mongolisme) } qui représentent 41%
- monosomies X

des aberrations retrouvées chez les avortons.
Ainsi les aberrations chromosomiques observés à la naissance ne représentent qu'un faible pourcentage de celles qui sont conçues. Par exemple,on pense que 20 à 40 monosomies XO sont conçues pour un syndrome de Turner qui va à terme; sept mongoliens sont conçus pour un qui nait. Les avortements qu'elles entrainent éliminent donc deux variétés d'oeufs: - des oeufs non viables
- des oeufs qui auraient pu être viables et aboutir à la naissance d'êtres vivants anormaux tels que " les syndrômes de turner" ou les mongoliens: force est de constater que la nature élimine elle-même le plus grand nombre de ses déchets.(HENRION PAPIERNICK. BICHAT 68)
A. LILIENFIELD étudiant le mongolisme en général apporte une démonstration patente:

SUR 1000 CONCEPTIONS ETUDIEES

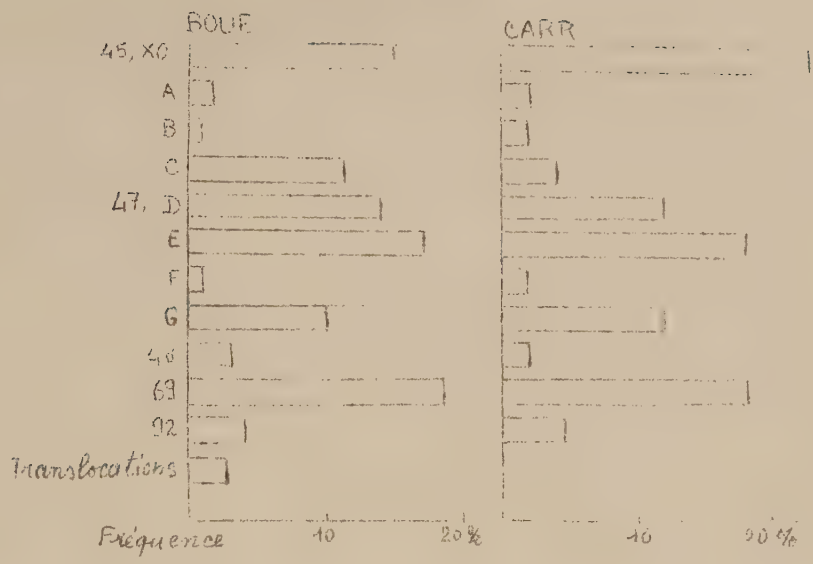
850 enfants viables	150 morts foetales
1,3 mongoliens	6 trisomies 21

Les séries d'observations les plus larges et les plus récentes sont celles de D. CARR(déjà rapportées plus haut) et de J.G.BOUE (Mars 70).

DETAIL DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES OBSERVEES DANS 267 AVORTEMENTS SPONTANES.

	nombre total	pourcentage	caryotype	nombre de spécimens selon les gonosomes	total
Monosomie	41	15,3	45,X		41
Trisomie	146	54,7	47,XY,A+	2	5
			47,XX,A+	3	
			47,XY,B+	2	2
			47,XY,C+	8	23
			47,XX,C+	14	
			47,XXY,	1	
			47,XY,D+	17	38
			47,XX,D+	21	
			47,XY,E+	25	48
			47,XX,E+	23	
			47,XX,F+	2	2
			47,XY,G+	12	28
			47,XX,G+	16	
Double Trisomie	8	3,0	48,XY, A+C+ C+D+ D+G+ E+G+	4	8
			48,XX, A+G+ D+G+ E+E+ E+G+	4	
Triploïdie	51	19,1	69,XYY	4	51
			69,XXY	34	
			69,XXX	12	
			46,XY/69,XXY	1	
Tétraploïdie	11	4,1	92,XXYY	3	11
			92,XXXX	7	
			94,XXXX,2E+	1	
Translocation	7				
Anneau	1	3,7			10
Mosaïque	2				

Parallèles



Comparaison des fréquences relatives des différentes anomalies chromosomiques dans 50 observations recueillies par D. CARR et dans 219 recueillies par BOUE.

D'autres séries sont rapportées par BOWEN P. et LEE C.S.N. (1969) qui sur 12 aberrations ont 4 45 XO
3 69
3 trisomies (sans détail groupe)
1 mosaïque
1 translocation

MIKAMO K. en 1970 sur 67 caryotypes: 17 aberrations dont
3 45XO
7 47 2C
1D
1E
1F
2G
3 69
2 92
2 translocations

Le BULLETIN DE L'O.M.S. (1966) rapporte 154 aberrations sur 788 cas, dont 63 trisomies autosomiques
32 monosomies XO
26 triploïdies
8 tétraploïdies
24 aberrations diverses- translocations

Dans l'ensemble de ses dernières études, on retrouve le même profil des pourcentages respectifs des aberrations chromosomiques, mais certaines séries ne sont pas assez étendues pour pouvoir mener plus loin la comparaison, ou étudier d'éventuelles discordances.

3) Le placenta:

Nous venons de voir le profil clinique de ces avortements, et l'ensemble de ces résultats que peut nous apporter l'étude du caryotype des tissus foetaux et des annexes. Il nous faut voir maintenant les renseignements que nous donnent les études anatomo-pathologiques du placenta. Ils sont de plusieurs ordres: la possibilité de donner une date d'arrêt de croissance harmonieuse du placenta et de l'oeuf permet, de faire une étude comparative de la durée du développement du zygote et de l'aberration chromosomique en cause (et de la durée de rétention in utéro).
A. et JG BOUE et E PHILIPPE (1969) ont ainsi publié un tableau récapitulatif de la durée du développement du zygote en fonction des aberrations chromosomiques retrouvées.

Caryotype	Nombre	Durée moyenne
45XO	31	5,3 ± 0,4 S.
Trisomies (au total)	114	4,1 ± 0,3
48	6	-
69	39	5,1 + 0,6
92	5	3,2 ± 0,6
Total des aberrations	195	4,4 ± 0,2

semaines post-conceptionnelles

D'autre part, l'examen anatomo-pathologique de tous les oeufs, par les modifications macroscopiques et structurales histologiques qu'il découvre, permet de décrire un schéma des altérations retrouvées pour chaque aberration et aide souvent au diagnostic rétrospectif de l'aneuploïdie en cause. Enfin, préciser les anomalies microscopiques et macroscopiques du placenta apporte parfois une aide précieuse dans la compréhension de la pathogénie des altérations

placentaires, et des causes directes du décès embryonnaire, difficiles à circonscrire.
Ce sont les travaux de E. PHILIPPE et de JG et A BOUE (1969), qui ont permis de définir les lésions placentaires et fœtales.

* les lésions évocatrices :

Les caractères différentiels des placentas à caryotype normal et anormal :

On élimine, parce que l'on sait qu'ils auront toujours un caryotype normal

.les placentas dont le développement correspond à l'âge présumé de la grossesse;

.ceux dont le développement a dépassé le 47° jour post-conceptionnel;

.ceux qui, avant cette date, ne comportent qu'un hématome décidual basal.

- Dans les placentas arrêtés avant le 47° jour post-conceptionnel, la probabilité d'association à une aberration est de plus de 50%.

- 70% des œufs avec agénésie totale du réseau vasculaire placentaire ("œufs clairs") ont une aberration chromosomique.

- 85% de ceux avec hypoplasie du réseau vasculaire,

et

- 50% de ceux avec réseau vasculaire en involution, sont des placentas d'hétéroploïdies.

Les caractères propres à chaque groupe d'aberration chromosomique :

A chaque type d'aberration correspond, nous l'avons déjà vu, une date d'arrêt préférentielle de maturation du réseau vasculaire placentaire.
Par ailleurs, il a été noté, toujours par les mêmes auteurs, une corrélation négative entre la durée du développement et le temps de rétention. Pour un même type d'aberration, la durée de gestation est assez constante, mais plus la durée du développement est longue, plus le temps de rétention est court.

Ainsi, la trisomie E, où l'arrêt du développement est le plus

précoce (-21e jour), présente une rétention prolongée in utéro. L'oeuf est petit, avec agénésie du réseau vasculaire placentaire, villosités de taille réduite, à trophoblaste hypoplasique. Il contient soit un kyste unique translucide, représentant une ébauche de sac amniotique et de vésicule vitelline, soit un sac amniotique de taille réduite par rapport à la cavité coelomique pourvu d'un embryon tubuleux de quelques millimètres de long.

La trisomie C se reconnaît devant un embryon cylindrique de quelques millimètres accolé à une cavité amniotique vaste, mais se clivant facilement de la paroi placentaire. Il y aurait d'autre part, selon Ch. ROUX (1970) une hypoplasie céphalique nette et une absence d'appendice caudal. Les villosités présentent une double assise trophoblastique bien conservée.

La trisomie D peut se trouver
- soit dans des oeufs embryonnés où la malformation macroscopique majeure, selon Ch. ROUX (1970) et E PHILIPPE et A BOUE (1969) et quasi constante est une large déhiscence de la portion médiane de la face. Dans cette série, grande fréquence de gémellité (5/20)
- soit dans des oeufs arrêtés très précocement sans formation embryonnaire décelable.

La monosomie X se reconnaît devant une triade évocatrice:
.cordon ombilical au bout duquel se trouve un embryon lysé de 45 jours toujours présent, ou quelques restes embryonnaires;
.rétention prolongée;
.absence de chromatine sexuelle.
Par ailleurs, les placentas sont volumineux, et l'on note dans les monosomies une grande fréquence d'"amnium nodosum".

La triploïdie est l'aberration chromosomique où la date d'expulsion est variable (1,7 à 7 mois), aussi l'embryon est-il de taille variable, plus ou moins malformé. Il est parfois absent.
Il existe souvent un aspect molaire micro ou macro vésiculaire, partiel ou total du placenta. On retrouve dans certains cas une môle de Breuss.

Pour les autres aberrations chromosomiques, il ne semble pas qu'il y ait encore de schéma anatomo pathologique bien défini (encore peu de cas dans chaque série).

* * Remarques et hypothèses pathogéniques

Certaines altérations fréquentes telles que l'aspect molaire du placenta ou des lésions du type môle de Brauss sont des formes de développement placentaire qu'il convient d'expliquer.

L'aspect pseudo molaire: E. PHILIPPE et JG BOUE (1969) (P.170) expliquent que le placenta, déchargé de son embryon, poursuit sa croissance sous l'influence de la circulation sanguine maternelle. Les villosités augmentent en nombre et en taille. Cependant, en raison de l'absence ou de l'arrêt de la circulation vasculaire placentaire, le matériel puisé par le trophoblaste dans les lacs sanguins maternels s'accumule dans les villosités, les gonfle et leur confère un aspect microcospique molaire déjà décrit en 1940 par HERTIG et EDMONDS, et en 1965 par BERGER et PARENT.
Cette dégénérescence hydatiforme des oeufs hétéroploïdes est fréquente: elle serait de 70% pour BOMSEL HELMREICH et MAKINO et SASAKI (1964,65) abordant le problème autrement signalent que 1% des môles hydatiformes sont triploïdes, provenant d'oeufs triploïdes, et n'ont pas d'évolution maligne. E. PHILIPPE et A et JG BOUE (1969), en l'absence ou en l'attente du caryotype, nous enseignent que la différence histologique essentielle que l'on retrouve toujours entre môle maligne, et pseudo môle, conséquence d'une aneuploïdie est l'existence d'une hyperprolifération trophoblastique que l'on retrouve dans les môles hydatiformes, alors que les placentas hétéroploïdes ont toujours un trophoblaste hypoplasique.

D'autre part, lorsque la rétention de l'embryon, mort in utéro se prolonge, on observe des foyers limités de nécrose ischimique de la caduque basale et des thromboses intervilleuses soulevant le chorion et constituant ainsi la "môle tuberuse de Brauss". Le type de modification -témoin d'une rétention prolongée- pourra [illegible] structure initiale du placenta.
Aspect pseudo môlaire et môle de Brauss sont deux des formes pathologiques des placentas d'aberrations chromosomiques les plus fréquentes.

Un autre type de réflexion auquel nous amène l'étude anatomique de l'oeuf est celui-ci : Quel mécanisme préside à la mort du zygote?
Toutes les malformations -que l'on retrouve à travers l'étude de

l'embryon, lorsque celle-ci est possible- sont souvent insuffisantes pour expliquer l'arret précoce de la vie intra utérine (céphalique et cardiaque par exemple).
C'est pour cela que l'on s'est attaché à ces recherches au niveau cellulaire, ceci tant sur le plan de l'expérimentation animale qu'en clinique humaine, pour tenter d'expliquer la léthalité constante pour certaines aberrations, fréquente pour d'autres.
BOMSEL HELMREICH (1970) (2) s'interrogeant sur le devenir toujours mortel des embryons triploïdes (de lapins) soulève l'hypothèse d'une anomalie de placentation, mais avec E. PHILIPPE et A et JG BOUE, elle conclut que les anomalies placentaires sont plus une conséquence qu'une cause du décès embryonnaire précoce.
BOMSEL HELMREICH remarque essentiellement que les embryons triploïdes de lapins ont dans leur développement 24 heures de retard sur les diploïdes. J. BOUE et E. PHILIPPE (mars 1970) constatent des anomalies constantes dans la dynamique et le fonctionnement des lignées cellulaires. Pour un même stade de développement, les placentas d'aberrations chromosomiques présentent une croissance réduite par rapport aux placentas à caryotype normal.
L'importance respective, et l'interdépendance relative de ces anomalies pourrait expliquer en partie la léthalité variable de différentes aberrations chromosomiques et l'insuffisance placentaire transitoire des anomalies parvenues à terme, ou définitive des avortements; dans les deux cas, les dosages hormonaux seraient des témoins fidèles: Fléchissement sévère pour le premier, chute irréversible pour le second.

De plus, une autre question se pose : pourquoi les triploïdes arrivant près de la naissance (on n'en connaît actuellement que 4 cas en clinique humaine) présentent-ils une léthalité constante? Ces enfants montrent des anomalies multiples, mais aucune ne semble pouvoir créer des conditions rapidement léthales (anomalies des organes génitaux externes, ou squelette de la main -coloboma).
JEROME-CATHELINEAU et BOMSEL HELMREICH (1968) s'attachent à des études comparatives des équipements enzymatiques des cellules diploïdes et triploïdes de lapins : ils observent que pour certaines enzymes il n'y a pas de variation entre souches 2N et 3N; par contre,

pour d'autres enzymes, cette activité varie : de telles anomalies pourraient avoir un retentissement sur le développement embryonnaire en général, mais aucun abord plus précis n'est apporté pour tenter d'expliquer pourquoi les enfants triploïdes près du terme meurent.

PRESENTATION DES DOSSIERS

Sur l'ensemble des observations recueillies à la Maternité Port-Royal de Novembre 1966 à Mai 1970, nous avons retrouvé un certain nombre de cas présentant une circonstance favorisante notte. Ces anomalies de la fécondation se retrouvent en nombre minime parmi les 25 malades constituant le groupe témoin(avortement précoce et caryotype de l'oeuf normal).

Ainsi:

Sur 34 malades ayant eu un embryon porteur d'une aberration chromosomique, on ne retrouve que 11 malades n'ayant aucune anomalie évocatrice.

Sur 25 malades ayant eu un embryon à caryotype normal, 3 seulement avaient eu une anomalie de l'ovulation due à la fécondation qui aurait pu mais qui n'a pas conduit à une aneuploïdie.

CARYOTYPE	ANORMAL	NORMAL
	34	25
avec circonstances favorisantes	23	3
sans circonstance favorisante	11	22

TECHNIQUE D'ETUDE

- La récolte: des produits: les prélèvements sont récoltés dans des flacons de 125 ml à large ouverture(type " plasma "), contenant 50 ml de solution de Hanks stérile.Un million d'unités de pénicilline est ajouté dès que le prélèvement est mis dans le flacon. Ces flacons doivent être transportés aussi rapidement que possible au laboratoire, et maintenus à 4°C jusqu'au moment où sont effectuées les cultures de tissus.

La récolte est souvent difficile,l'oeuf petit,difficile à reconnaitre même pour une malade informée.

- Les examens:

a) Le foetus.

Un examen macroscopique minutieux permet une première sélection,éliminant les tissus en mauvais état de conservation qui ne donnent jamais de prolifération cellulaire,et les produits ne répondant pas aux critères que nous avons cités.

Les prélèvements retenus sont examinés à la loupe binoculaire,leur morphologie étudiée et décrite,et s'il existe un embryon, une estimation de son développement est faite. Divers fragments provenant des différents tissus reconnus sont alors prélevés aseptiquement et mis en culture.La technique est celle des cultures en explants sur couche de plasma; les explants sont disposés sur une lamelle sur le fond d'une boîte de Pétri; pour chaque spécimen,cent à deux cents explants sont mis en culture.

Les cultures cellulaires sont incubées à 37°C dans un milieu nutritif,et maintenues à Ph constant sous atmosphère de CO2 pendant 7 à 20 jours.

La croissance cellulaire est suivie régulièrement par examen au microscope inversé. Il est impossible d'adopter un protocole systematique; les boîtes de Pétri préparées à partir de chaque prélèvement doivent être surveillées individuellement,les différents tissus donnant des proliférations cellulaires très variables.Les préparations chromosomiques sont faites directement sur les lamelles.Le moment auquel sont effectuées les préparations est déterminé en fonction de la croissance des cellules,une à trois semaines après la mise en culture.

b) Le placenta:

Par ailleurs les placentas sont examinés macroscopiquement:
- morphologie générale de l'oeuf
- taille
- état de villosités choriales
- existence ou non d'un amnios, d'un embryon, d'un cordon.

Les placentas sont aussi examinés histologiquement: en fonction du degré de développement du réseau vasculaire allantochorio-villositaire, des modifications structurales évocatrices, et des lésions histologiques décelables, on détermine l'âge d'arrêt du développement harmonieux du placenta, et par là-même la durée de rétention in utero de l'oeuf. (Age de la fausse-couche clinique-Age du placenta).

MADAME D E M...

née le 31 Mai 1940 âgée de 27 ans

26 ans

Troisième grossesse

Les deux prmières grossesses se sont déroulées normalement.
2 A. N[x] à terme: 1964
Mai 1965
Cycles réguliers de 29 jours
Pas de contraception

Dernières règles le 6 septembre 66.

A l'examen systématique, le 25 novembre 66 : la 2° semaine: utérus est petit pour l'âge, mais aucune autre anomalie.
et le 28/XI/66: métrorragies qui augmentent malgré le traitement progestatif instauré.

Le 29/11/66: expulsion spontanée à la 10° semaine d'un

> oeuf clair dont le caryotype était 47 XX C+
> arrêt avant 6 semaines post-conceptionnelle

Suites simples.
Un accouchement normal à terme d'un troisième enfant normal en décembre 1967.

* Au total: fausse couche spontanée précoce, sans circonstances favorisantes évidentes.
suites simples et un enfant normal après.

MADAME R O N...

née le 23 septembre 1943 Mari 25 ans

23 ans

Première grossesse

cycles réguliers de 30 jours

Pas de contraception

Dernières règles le 8 octobre 1966

30/XII/66: 10° semaine: métrorragies abondantes spontanées.

31/XII/66: expulsion spontanée d'un

oeuf formé complet dont le caryotype est 47 XX C+ arrêté précocement in utero.

Suites simples

* Au total: fausse couche spontanée précoce sans circonstance favorisante évidente.
suites simples.

MADAME P E T...

née le 16 novembre 1942

26 ans

Cinquième grossesse

Les quatre prmières grossesses se sont toutes terminées par des fausses couches spontanées.

1964 au terme de 5 mois

1964 au terme de 2 mois

1966 au terme de 2 mois

1966(fin XII) au terme de 4 mois

(alors que les dosages hormonaux étaient normaux-rupture spontanée de la poche des eaux).

Béance de l'isthme découverte à l'hystéro-salpingographie

Cycles réguliers de 30-31 jours. Pas de contraception

Dernières règles le 24 septembre 1967

Conception possible du 10 au 16/X/67
soit du 17° jour au 23° jour du cycle

6° semaine: examen normal
pas de métrorragies
dosages hormonaux à la limite inférieure de la normale

9° semaine: utérus en rapport avec l'âge de la grossesse
dosages faibles

11° semaine: examen normal:utérus de bonne taille

12° semaine: cerclage du col utérin.

13° semaine: métrorragies abondantes avec caillots
réaction immunologique de grossesse négative.

Révision utérine ramenant un

oeuf dont le caryotype est 45 XO
âgé de 40 jours post-conceptionnel environ.

Devant la répétition des fausses couches, un caryotype du couple a été demandé:

MARI:		FEMME:
46XY	(I)	46XX dans
normal		11 sur
15 cellules examinées		12 cellules examinées
		La 12°=cellule anc. 3q-Cq+
		Translocation
	(II)	
	(4 mois plus tard)	
		46XY
		11/11 cellules: normal.

Malade revue en octobre 1968: pas de nouvelle grossesse.

* Fausse couche spontanée à la 13° semaine.

Le caryotype de l'oeuf montre une aberration chromosomique.

Deux circonstances favorisantes peuvent être incriminées:

- une ovulation tardive (probable puisque les cycles sont de 31 jours avec en tous cas une Fécondation tardive: 17° ou 23° jour du cycle responsables d'un vieillissement des gamètes.
- une anomalie caryotypique chez la mère.

MADAME M A R ...

née le 4 juillet 1947 Mari 23 ans

20 ans

Deuxième grossesse/

La première grossesse s'est déroulée normalement avec accouchement normal à terme en décembre 66.

Cycles réguliers de 28 jours

Anticoagulants pour phlébite(abcès dent) de VII/67 à fin I/68 (Sintron)

Diaphragme prescrit en novembre 1967

Dernières règles le 6/XII/67

Donc:

Grossesse sur diaphragme et sous Sintron.

8° semaine: aucun problème ne semble se poser

9° semaine: métrorragies noirâtres, répétées, isolées, sans contraction utérine

10° semaine: les métrorragies persistent noirâtres avec caillots; pourtant RIG + et prolans + 10.000 U.I.

un épisode bronchitique avec température à 39° pendant cette semaine.

Fin de la 10° semaine: métrorragies deviennent plus abondantes, de sang rouge, avec contractions utérines.

Et expulsion d'un

oeuf complet arrêté précocement in utéro

dont le caryotype est 47XXC+

Les suites sont simples.

* au total: fausse couche spontanée d'un oeuf porteur d'une aberration chromosomique.

Deux circonstances favorisantes particulières:

- La fécondation a eu lieu alors que la malade était sous Sintron. Mais on n'a aucune précision sur l'action possible du médicament.

- Par contre un élément plus précis est que la fécondation a eu lieu malgré le diphragme. Ce contraceptif mécanique, dans la mesure où il s'oppose à la montée des spermatozoïdes peut être accusé d'avoir eu une action incomplète:
  - Il n'a pas empêché la fécondation
  - Mais a entrainé un retard à la rencontre des gamètes.

La bronchite-peut-être virale- que la malade a présentée lors de la 10° semaine de grossesse, ne peut être accusée: en effet, elle est survenue à distance de la fécondation, et lorsque les métrorragies avaient déjà fait leur apparition.

MADAME [illegible]...

née le 10 décembre 1930

36 ans

Quatrième grossesse

Les trois premières grossesses se sont toutes terminées par des fausses couches spontanées.

1962: très précoce: au 24° jour d'un plateau thermique.

1964: au terme de trois mois et demi

1965: très précoce: au 20° jour d'un plateau thermique.

Cycles réguliers de 25 jours.

Décalage thermique le 10° ou le 11° jour.

Bilan gynécologique normal:- hystérographie
- test de Huhner
- insufflation
- dosages hormonaux

Dernières règles le 2 février 1968

Pas de notion précise de la date de fécondation.

Pas de contraception

- à la 4° semaine : épisode grippal
- à la 5° semaine: début de petites métrorragies qui persistent.
- et à la 6° semaine, expulsion spontanée d'un

> Oeuf petit, dont le caryotype est 69 XXX et dont l'arrêt semble se situer vers le 23° jour post-conceptionnel.

* Au total, fausse couche spontanée très précoce (6° semaine) Aucune circonstance n'apparait avoir favorisé l'aberration.

L'âge de la mère (38 ans) peut, peut-être, être mis en cause. Pourtant, il n'y a pas d'irrégularité menstruelle récente; et l'on sait d'autre part que ce facteur influence surtout l'apparition de trisomies.

Quant à l'épisode grippal, il a eu lieu à la 4° semaine de grossesse et ne saurait être mis en cause dans le déclenchement de l'anomalie typique de la fécondation que sont les triploïdies.

MADAME G O S...

née le 27 avril 1947

21 ans

Première grossesse

Cycles réguliers de 30 jours

Pas de contraception

- Dernières règles le 20 janvier 1968
- Notion de rapport fécondant le 5 février 1968, donc au 16° jour du cycle.

A la 10° semaine : métrorragies brunâtres qui s'arrêtent spntanément, mais laissent place à des

- contractions utérines
- l'examen clibique est normal

Mais: les dosages hormonaux sont effondrés très faibles, ne correspondant pas à une grossesse en évolution.

A la 11° semaine: curetage ramenant

> un oeuf dont le caryotype est 45XO et dont l'arrêt harmonieux parait s'être fait au cours de la 7° semaine post-conceptionnelle

* Au total: fausse couche spontanée précoce sans circonstance favorisante notte.

L'ovulation est peut-être un peu tardive puisque les cycles sont de 30 jours(pas de courbe thermique, donc pas de certitude.)

Par contre, la date du rapport fécondant est précisée et coïncide avec la date probable de l'ovulation(16° jour).

Il ne semble donc pas qu'il y ait d'asynchronisme dans la rencontre des gamètes.

MADAME R O U...
née le 3 juillet 1940
28 ans mari 30 ans

Deuxième grossesse

La première grossesse s'est déroulée normalement avec naissance d'un garçon normal à terme en 1964
Cycles irréguliers depuis la puberté puis réguliers à 25 jours depuis quelques années.
Ovariostat de Mars 1967 à janvier 1968 = 11 mois
Dernières règles: le 7 janvier 1968(fausses " règles" après la dernière série de pilules).
Décalage thermique tardif(1° ovulation après pilule) le 29 janvier 1968.
Fécondation possible du 29/1 au 2/2; on considère comme point de fécondation le milieu du jour le plus proche du décalage thermique soit le 29/1.

Le 22/II/68: 1 semaines: tout va bien.
Le 18/III/68: 7 semaines: tout va bien
Le 2/IV/68:9 semaines:métrorragies font leur apparition,peu abondantes.
Le 10/IV/68: 10 semaines:R.S.P.+
les métrorragies sont tarries.
Un traitement par Distilbène et Progestérone est instauré.
Le 8/5/68: 14 semaines: les dosages hormonaux sont effondrés
: les métrorragies ne sont pas réapparues; il n'y a pas de contraction utérine.
: mais à l'examen,l'utérus est nettement hypotrophique pour l'âge de la grossesse.
On arrête toute thérapeutique.
Le 13 mai 68:
Expulsion spontanée à 15 semaines d'un

oeuf dont le développement s'est arrêté vers le 35° jour post-conceptionnel et dont le caryotype est: 47XY G+

Suites simples.
Cycles artificiels Ethy II [illegible] pendant 2 mois.
Malade revue en septembre 1968: aucun nouveau problème.
Choisit la contraception par diaphragme.

* Au total: chez une malade ayant auparavant des cycles longs, et ayant suivi pendant 11 mois une contraception orale, la première ovulation après cessation du traitement a été précoce. La fécondation d'un ovule surmaturé a probablement conduit à la formation d'un oeuf trisomique.
Les premiers signes sont apparus à la 9° semaine de grossesse. Ils ont disparu, ensuite, [illegible] traitement hormonal, malgré alors sur le caractère rassurant de la disparition des premiers signes d'appel, a certainement retardé l'expulsion jusqu'à la 15° semaine post-conceptionnelle. On peut même évoquer la nocivité possible du traitement hormonal qui aurait pu permettre, si l'examen clinique très normal n'avait été une alerme, le passage d'un cap difficile de la grossesse.
A l'inverse, on peut aussi se demander pourquoi, dans ce cas précis, la grossesse s'est terminée par un avorte[illegible] assez précoce, malgré l'aide de la substitution hormonale thérapeutique alors que certains trisomiques survivent, sans traitement, jusqu'au terme.

MADAME G U I...
né le 26 septembre 1944
24 ans mari: 26 ans

Première grossesse

cycles longs habituels autour de 33 jours
contraception par diaphragme jusqu'en février 68
Dernières règles le 21 février 1968
Décalage thermique le 1° mars 1968 avec rapport fécondant le même jour (ce décalage semble bien précoce pour une malade ayant des cycles longs habituels. Quelle en est la cause?)
Le 20 avril 1968: 7° semaine post-conceptionnelle: début de métrorragies noirâtres tenaces.
Le 17 mai 1968: 11° semaine:
- métrorragies persistent
- l'examen clinique semble normal
- les dosages hormonaux:
  Pgdiol. } faibles
  Pbst. }
  17 cétos très fortement augmentés 19/mg/24

Distilbène et Progestérone sont prescrits qui n'amènent aucune rémission.
Le 22 mai 1968: 12° semaine.

Expulsion spontanée d'un petit oeuf complet fermé clair de caryotype 48 XY C+A+

Les suites sont simples
Mais
De nouveaux dosages affirment la persistance de l'augmentation de 17 cétos urinaires (19 mg toujours)
Une nouvelle fausse couche spontanée a eu lieu en janvier 1969 au terme de 7 semaines, pour laquelle il n'a pu être pratiqué de caryotype.
Les 17 cétos restaient très élevés.

En juin 1969, la malade est revue, sans nouvel épisode gynécologique, mais avec un bilan endocrinologique en cours de son hyperandrogénie surrénalienne.

Au total: le tableau clinique de la fausse couche spontanée est au complet. Une aberration chromosomique rare est retrouvée:

double trisomie autosomique 48 XY C+ A+

Deux circonstances attirent notre attention. Sont-elles liées?

La précocité du décalage thermique, chez une patiente accoutumée aux cycles longs

et surtout l'existence d'un hyperandrogénisme d'origine surrénalienne dont on sait qu'il peut entrainer des ovulations pathologiques d'ovules dysmaturés, source de fécondation anormale.

MADAME S C H ...

née le 11 juin 1936

32 ans

Première grossesse.

cycles de 28 jours

décalage thermique habituel vers le 12° jour du cycle.

dernières règles le 17 février 1968

Pas de notion de rapport fécondant.

- Le 14 mai 1968: 10° semaine post-conceptionnelle:
  l'utérus ne correspond pas à l'âge de la grossesse:trop petit.
- Le 20 mai 1968: 11° semaine:
  dosages hormonaux très faibles.
- Le 23 mai 1968: début des métrorragies qui augmentent en abondance,deviennent rouges mêlées de caillots et
- Le 26 mai 1968 à la 12° semaine
  expulsion spontanée d'un

oeuf clair,diploïde:69XXY avec dégenerescence pseudo molaire partielle du placenta.

* Le tableau clinique est typique mais aucune circonstance favorisante n'est retrouvée. Peut-être l'âge?

MADAME A L L ...

née le 2 mars 1937 — mari:

31 ans — <u>oligo asthéno spermie</u>

<u>Première grossesse</u>

cycles réguliers autour de 26 jours

* <u>hyperandrogénie surrénalienne</u> connue et traitée par ~~[illegible]~~ Dectancyl 1c/j.

Dernières règles le 9 mars 1968

- Le 30 avril 1968: <u>6° semaine</u> post-conceptionnelle
  - métrorragies brunâtres
  - douleurs lombaires
  - l'utérus est déjà trop petit pour l'âge présumé de la grossesse.
  - les dosages hormonaux montrent des taux très insuffisants de Prégnandiol et de phénolstéroïdes.
  - une élimination nettement augmentée à <u>19 mg/24h. des 17 cétostéroïdes</u> urinaires, venant confirmer l'hyperandrogénisme.

  Abstention thérapeutique.
- Le 14 mai: <u>8°semaine:</u> situation identique
- Le 30 mai 68: curetage ramenant un petit (10° semaine)

---

oeuf ouvert, mort précocement in utéro, dont le caryotype est <u>45 XO</u>

---

* Au total: deux circonstances peuvent avoir favorisé ici une fécondation pathologique:

- l'hyperandrogénie surrénalienne par le biais d'une ovulation pathologique.
- l'oligo-asthéno-spermie du mari.

Le résultat du caryotype nous dirige plutôt vers l'origine paternelle du trouble: en effet, les études de FRASER (1963) G.R.
(Ann. Hum. Gen.
26. 1963. p 297)
basées sur la détermination de l'antigène Xg qui est sous le con-

trôle d'un gène porté par le chromosome X- ont montré que dans 74% des cas de 45XO, le gamète déséquilibré par absence d'un gonosome est le gamète paternel, et que le X présent est d'origine maternel.

Mais aucun argument de certitude n'est apporté.

Une grossesse normale est survenue avec naissance à terme d'un enfant normal en 1970.

MADAME M A C ...

né le 29 septembre 1935

33 ans

Quatrième grossesse

Les trois premières grossesses ont été normales.

1961: un garçon

1963: un garçon

1964: un garçon prématuré de 7 mois et demi.

Tous trois actuellement bien portants

Cycles réguliers de 28 jours

Décalage thermique le 12° jour ou le 14° jour

Dernières règles le 4 mai 1968

Pas de signes cliniques particuliers.

Et le 20 juin 1968, au terme de 5 semaines post-conceptionnelles fausse couche spontanée d'un

oeuf jeune(pas de précision) dont le caryotype est 47 XX A+(D)

Une seule particularité: l'âge de la malade, circonstance favorisante des trisomies. Mais aucune notion plus précise sur le mécanisme d'action.

MADAME A I T...

née le 18 février 1934

34 ans mari: 36 ans

Première grossesse

Suivie pour stérilité primaire

Seule anomalie retrouvée:

- kyste bénin ovaire gauche
- opérée le 15 juillet 1968

cycles longs habituels de 40 à 45 jours (parfois même 10 semaines)

dernières règles le 29 juillet 1968

pas de courbe thermique ni de précision sur la fécondation.

Le 23/9/68: 5° semaine environ: tout semble aller bien.

Le 4/10/68: 7° semaine: écoulements de pertes jaunâtres, suivies de métrorragies rosées puis rouges et

Le 5/10/68: expulsion spontanée d'un

> oeuf arrêté à la 6° semaine post-conceptionnelle, dont le caryotype est 47 XY D+

Revue en fin 1968. pas de nouveau problème.

Deux circonstances attirent l'attention:

- l'âge de la malade: correspondant bien à celui, moyen, des mères de trisomiques
- les cycles longs habituels, où la période pré-ovulatoire est très allongée, source de vieillissement intrafolliculaire de l'ovule.

Quel mécanisme est prédominant?

Est-ce la sommation des deux circonstances qui a conduit à l'aberration chromosomique de l'oeuf?

MADAME L I N ...
née le 25 octobre 1931
37 ans

mari 25 ans

Quatrième grossesse

Les trois premières grossesses ont toutes posé des problèmes:
- 1962 : 1 garçon, mort-né à 7,5 mois;
- 1965 : 1 garçon, né à 7,5 mois;
- 1966 : 1 garçon, mort-né à 7,5 mois.

Cycles seraient réguliers à 30 jours.
Dernières règles vers le 15 avril 1968.
Ne se sait pas enceinte. * problème socio-psychologique.
Le 12/XI/68 : terme théorique : 6 mois ½. En fait, n'a jamais eu de mouvement actif. Utérus à l'examen n'est pas du tout en rapport.
La malade entre dans le service alors que l'expulsion est en cours, après quelques jours de métrorragies.

Oeuf dont la cavité amniotique mesure 4 cm, clair.
Caryotype : 47XY E+ (16)

Suites immédiates simples.

* L'absence totale de précision sur la date de fécondation, le terrain social et psychologique, rendent très difficile l'appréciation des circonstances de la fausse-couch .

Pourtant :

- L'âge de la mère correspond à celui des mères de trisomiques.

- D'autre part, puisque l'oeuf est petit, qu'il n'y a jamais eu de mouvement actif, la grossesse n'était certainement pas agée de 6 mois.

L'interprétation plus logique serait de penser qu'il y a eu une période d'aménorrhée non gravidique, suivie d'un retour d'ovulation tardif, et fécondation de cet ovule, puis aménorrhée gravidique.
Si cette interprétation est possible, elle sous-entend que l'ovule pondu était surmaturé, après une attente intra-folliculaire prolongée, et par là même [illegible].

- Les deux phénomènes peuvent d'ailleurs [illegible] ménorrhée pré-ménopausique... Mais bien sûr, nous devons lui donner certitude, et plus aucune nouvelle de la [illegible].

MADAME B [illegible] ...
Née le [illegible] février 19[illegible]
27 ans [illegible] 26 [illegible]

Première grossesse

Cycles irréguliers 21 jours [illegible] jours.
Pas de contraception.
Cure de polype du col utérin, en 19[illegible].

- Dernières règles le 18/10/1968
- Le 8 janvier 1969 : 12° semaine : aucun problème ne semble se poser.
- Le 17 janvier 1969 : 13° semaine :
  Métrorragie noirâtre et
  douleurs à type [illegible] coliques.
- Le 20 janvier 1969
  Les dosages hormonaux sont effondrés, ne correspondant pas à une grossesse [illegible].
- Le 21 janvier 1969 : 14° semaine
  Expulsion spontanée d'un

Oeuf arrêté vers la sixième semaine de son développement, et dont le caryotype est 45XO

---

* Histoire simple d'une fausse-couche par aberration chromosomique. La seule circonstance que l'on peut incriminer est l'irrégularité des cycles, [illegible] y [illegible] volontiers. [illegible] facteur est beaucoup moins nettement reconnu que les cycles longs, que cette patiente n'a jamais présentés (durée maximale [illegible] jours).

XXV

MADAME C A R ...

Née le 1er septembre 1942

27 ans

Mari : 2[illegible] ans

<u>Deuxième grossesse</u>

La première grossesse s'est déroulée normalement, en 1966.

Cycles réguliers de 2[illegible] jours.

Pas de contraception.

- <u>Dernières règles le 1[illegible] novembre 19[illegible]</u>
- Le 2[illegible] janvier 1969: <u>9e semaine</u> : aucun problème apparent.
- Le 30 janvier 1969 : <u>10e semaine</u>
  - hémorragie de sang rouge et
  - contractions utérines et expulsion spontanée d'un

Oeuf arrêté vers la sixième semaine post-conceptionnelle, et dont le caryotype est 45X0

Suites simples.

* Au total : fausse couche spontanée précoce due à une aberration chromosomique du foetus;
aucune circonstance évidente à l'origine de cette aneuploïdie.

XXVI

MADAME S C H...

née le 12 juin 1947

22 ans

Troisième grossesse

La première grossesse s'est déroulée normalement avec accouchement normal à terme en 1966

La deuxième grossesse s'est terminée par une fausse couche spontanée au terme de 2 mois, en 1968

- cycles réguliers d. 29 jours. Pas de contraception
- dernières règles le 17 janvier 1969

Décalage thermique le 9 février 1969:
soit le 23° jour, donc tardif.

- Le 21 février 1969: examen gynécologique normal
- Le 28 février 1969: RBG positiv.
  et dosages hormonaux normaux (limite inférieure de la normale)
- Le 2 mars 1969: 3° semaine: début de métrorragies persistantes
- Le 7 mars 1969: 4° semaine

> Expulsion spontanée d'un oeuf clair dont le caryotype révèle l'existence d'une triploïdie

* Au total, il semble qu'ici puisse être incriminée l'existence d'une ovulation tardive.

L'étude des courbes de températures dans les suites de la fausse couche a d'ailleurs montré l'existence habituelle de décalages tardifs vers le 19° jour du cycle, avec plateaux thermiques courts.

Quatrième grossesse:

Se termine à nouveau par une fausse couche spontanée au terme de 6 semaines (le 9 octobre 1969). L'examen de l'oeuf est impossible: oeuf contaminé, culture de tissus: impossible.

Devant la répétition des évortements spontanés, un caryotype du couple est demandé:

- celui du mari est normal.
- celui de la femme sur 11 cellules montre:
  - 7 cellules 46XX
  - 3 cellules 45XX
  - 1 cellule 47XXC+

Ces anomalies sont à contrôler par un 2° caryotype. On apprend en effet que Madame S C H ... a présenté en fin 1968 une hépatite virale: quelle est la part des séquelles de cette atteinte virale dans ces anomalies caryotypiques?

Quelle est la responsabilité dans l'aneuploïdie de la 3° grossesse?

Cinquième grossesse

Actuellement en cours(novembre 70)

Accouchement prévu en janvier 1971

MADAME V I G ...
née le 10 juillet 1937
32 ans

Deuxième grossesse

La première grossesse s'est terminée par une fausse couche spontanée au terme de 2 mois et demi. Pas de caryotype pratiqué: juillet 1968.

- cycles de 30 jours réguliers
- pas de contraception

dernières règles le 11 mars 1969

Décalage thermique tardif le 30 mars 69

- Le 10 juillet 1969: 14° semaine:

L'utérus est nettement hypotrophique par rapport à l'âge présumé de la grossesse.
Pas de métrorragies
Elles font leur apparition le 16/7/69: 15° semaine et
- Le 23 juillet 1969: 16° semaine post-conceptionnelle:

Expulsion spontanée d'un oeuf dont le développement s'est arrêté vers la 5° semaine post-conceptionnelle dont le caryotype est: 47,XXG+

Deux remarques s'imposent ici:

- La première est que le décalage thermique tardif est probablement la circonstance qui a favorisé l'aneuploïdie.
- L'âge de la mère est à la limite supérieure de la moyenne.
- La deuxième est que l'expulsion est relativement tardive (16° semaine); pourtant aucune thérapeutique n'a été instaurée que l'on pourrait incriminer.

- La pathologie de l'ovulation:
  - cycles longs avec décalage tardif, et nécessité de gonadotrophines avant la grossesse.
- La pathologie propre de la fécondation:
  - asynchronisme(48 h.) de la rencontre spermatozoïde-ovule.
- Enfin, le sperme est pathologique: oligo-asthénospermie.

Chacun de ces phénomènes est une circonstance favorisante possible.
Leur sommation a certainement accru le risque d'aneuploïdie.
Pourtant une 4° grossesse normale dans les suites vient confirmer qu'il s'agit de circonstances favorisantes et non déclenchantes certaines.

MADAME D A S...

née le 9 février 1947

22 ans

Deuxième grossesse

Première grossesse: accouchement normal à terme d'un enfant normal.

Cycles de 28 jours réguliers.

Pas de contraception.

Dernières règles le 7 avril 1969

- Le 17 juillet 1969: 13° semaine post conceptionnelle

Alors que tout allait bien jusque là, début de métrorragies contractions utérines douloureuses.

A l'examen: utérus déjà trop petit (comme 2 mois).

Dosages hormonaux très bas.

On instaure un traitement par Progestérone.

- Le 21 aout 69: 18° semaine :

Les métrorragies persistent.

L'utérus n'est pas modifié: très hypotrophique pour 18 semaines (toujours comme 2 mois).

Les dosages hormonaux sont effondrés.

On arrête tout traitement.

L'expulsion ne se fait pas spontanément.

On intervient le 2/10/69: 24° semaine: à 5 mois et 12 jours, par curetage, ramenant un

oeuf dont le caryotype est celui d'une triploïdie

Suites simples.

* Pas de circonstances favorisantes. Par contre, on peut penser que le traitement par Progestérone a retardé l'évacuation alors que l'oeuf était déjà mort à la 13° semaine.

3° grossesse en cours. Terme: 7 mois en nov. 70. Tout va bien pour le moment.

MADAME B R U ...

Troisième grossesse

- 1964: fausse couche spontanée à 2 mois d'un oeuf clair, mais pas de caryotype.
- 1966: accouchement normal à terme d'un enfant actuellement bien portant.
- Pas de contraception.
- cycles réguliers mais longs: 32 jours.

Ovulation tardive habituelle, contrôlée sur courbes thermiques
Dernières règles le 2 juillet 1968.

- Décalage thermique le 20 juillet 68: 18° jour du cycle.
- rapport fécondant le même jour.

- Le 28/3/68: métrorragies peu abondantes mais persistantes: 6° semaine
- Dosages hormonaux bas.
- Le 3/9/69: à la 7° semaine:

malgré une hormono-thérapie oestro-progestative,
Expulsion spontanée d'un

oeuf, mort précocement in utéro dont le caryotype est 47XXA+ (2)

* Là encore, la surmaturité ovulaire par attente pré-ovulatoire prolongée (cycles longs) peut être accusée.

MADAME E R B...

Troisième grossesse.

Les deux premières ont été normales et se sont terminées par accouchements normaux à terme, en 1962 , en 1964.

- cycles réguliers de 28 jours
- pas de contraception

Dernières règles le 4 mai 1969

- Le 20 juillet 1969: 12° semaine
métrorragies de sang rouge, avec contractions utérines douloureuses.

et - Le 30 juillet 69: 13° semaine
expulsion spontanée d'un

oeuf arrêté à la 4° semaine post-conceptionnelle dont le caryotype est: 46XYGQ+

* Pas de circonstances favorisantes évidentes.
Par contre, anomalie chromosomique à type de translocation qui nécessiterait un caryotype des parents.

MADAME M E U...

35 ans

Troisième grossesse

- Les deux premières grossesses se sont normalement écoulées. Les accouchements ont été normaux, à terme en 1962 et 1964
- Cycles réguliers de 28 jours
- pas de contraception.

Dernières règles le 11 juin 1969

Rapport fécondant le 25 juin 1969.

- Le 18 août 69 à la 8° semaine

Métrorragies brunâtres

Quelques douleurs pelviennes

Utérus gr vide mais de plus petite taille que ne le voudrait le terme.

Dosages hormonaux faibles.

Et le 22 août 69 à la 9° semaine

Expulsion spontanée d'un

oeuf dont l'évolution s'est arrêté à la 4° semaine post-conceptionnelle et dont le caryotype est:

47XXC+

* Donc histoire banale d'une fausse couche spontanée, d'un embryon trisomique, chez une femme de 35 ans.

XXXV

MADAME D I V...

née le 10 juillet 1943 Mari né en 1943

Cette malade présente une longue histoire émaillée d'une pathologie très riche.

Cycles 30 à 33 jours- réguliers- longs .

- 1963: grossesse et accouchement normaux.
- 1965: fausse couche spontanée à 2 mois et demi.
- 1966: fausse couche spontanée à 2 mois et demi.
(Pas de caryotype)
- 1967: naissance près d'un terme d'un enfant mort-né triploïde: la grossesse était anormale:
  - utérus trop petit
  - dosages hormonaux toujours faibles, mais un traitement hormonal au long cours a été institué.
- fin 1968: môle hydatiforme: sans signe toxique, ni complication.
- 1970: un accouchement normal à terme le 14 mai 1970 d'une fille bien portante.

* Une longue série d'ennuis, dont l'étiologie est loin d'être connue.

Une seule circonstance favorisante possible: les cycles longs habituels.

* * Un élément essentiel: l'influence du traitement sur la triploïdie menée jusqu'à terme. (E. PAPIERNIK)

MADAME D E C...
née en 1934
35 ans Mari: 37 ans

Quatrième grossesse.

Les trois premières grossesses ont été normales.
Accouchements normaux à terme:
1966
1967
1969(janvier)
- cycles réguliers de 28 jours
Pas de contraception

Dernières règles le 15 septembre 1969
Le 9/12/69,à 10 semaines:
- métrorragies
- contractions utérines douloureuses.
A l'examen: utérus gravide qui paraît normal.
Tout persiste malgré - le repos
- les antispasmodiques
- le traitement oestro-progestatif
Et, à 11 semaines, expulsion spontanée

d'un oeuf arrêté à la 6° semaine de son évolution.
caryotype: 45XO

* Histoire banale sans circonstance évidente pour favoriser l'aneuploïdie,si de n'est l'âge - élément n'influençant pas classiquement l'apparition de monosomie.

MADAME L E B...

née le 23 mai 1942

27 ans Mari: 30 ans

Deuxième grossesse

La première grossesse a été normale.
Césarienne: 1969 (janvier)
Cycles de 28 jours - réguliers.

Dernières règles 1° octobre 1969

A la 10° semaine post-conceptionnelle, après quelques métrorragies et des douleurs pelviennes

Expulsion spontanée d'un

ocuf dont l'évolution s'est arrêtée à la 4° semaine et dont le caryotype est: 47XXC+

Suites simples.

* Histoire banale sans circonstance favorisante certaine.

XXXVIII

MADAME W E I ...
née le 17 juin 1929
41 ans

Première grossesse

ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES:

- 1961: polypose traitée par curetage
- 1968: bilan gynécologique normal:
  - courbe thermique satisfaisante
  - cycles réguliers à 28 jours
  - biopsie d'endomètre et dosages hormonaux mettent en évidence un déséquilibre hormonal: légère hyperfolliculinie.

- avril 69: intervention: myomectomie:
Depuis les cycles s'allongent à 30- 32 jours

Dernières règles le 2 novembre 1969
Rapport fécondant le jour du décalage thermique le 17 nov.69
15° jour du cycle.

- le 10 janvier 1970: 8° semaine: métrorragies brunâtres qui vont augmentant et s'accompagnent de contractions utérines.
- le 20 janvier 1970: 9° semaine: expulsion spontanée d'un

oeuf arrêté à la 4° semaine post-conceptionnelle dont le caryotype est: 47XY, E+

* Là encore, histoire d'une fausse couche spontanée par aberration chromosomique - trisomie - chez une femme.
- de 41 ans
- avec des irrégularités menstruelles récentes et un déséquilibre hormonal connu depuis 68.

XXXIX

MADAME B A R...
née le 10 juillet 1936
33 ans

Mari oligo-asthénospermie

Deuxième grossesse

La première grossesse s'est soldée par une fausse couche.

- 1968: au terme de 6 semaines.
- pas de caryotype.

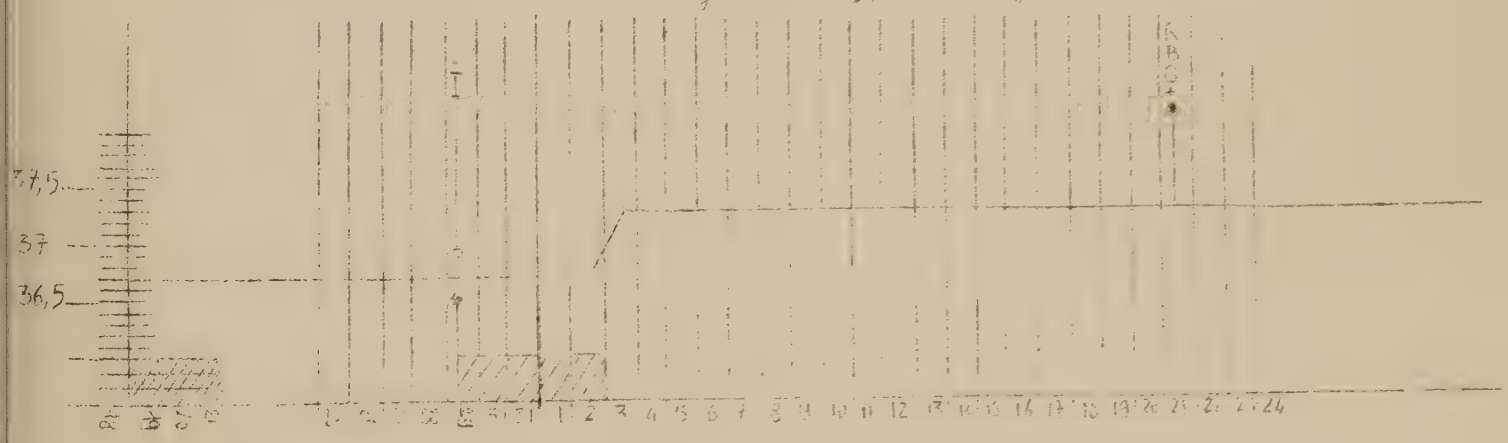
Cycles réguliers: 28 jours
Hystérographie normale

Par contre: oligo-asthénospermie du mari que l'on traite par hormones Gonado-trophines chorioniques.

On décide pour une ~~troisième~~ deuxième grossesse d'une insémination artificielle au 13°- 16° jour.

Dernières règles le 19 décembre 1968

Courbe température:



- L'insémination a lieu le 29/12/68: 11° jour du cycle.
- Le décalage thermique le 3/1/68
  Asynchronisme certain
  Les spermatozoïdes attendent 3 ou 4 jours(selon que l'on considère que l'ovulation a lieu 24 ou 48 h. avant le décalage thermique).

Malgré le traitement hormonal instauré(oestro-progestatif,distilbène,Progestérone),les dosages hormonaux restent faibles et ne se modifient pas avec l'âge de la grossesse:

- Le 21/1/68: RBG+ : 2 semaines et demi
- Le 30/1/68: 4 semaines
  Phénolstéroïdes: 65 mg
  Prégnandiol: 3,5 mg
- Le 7/2/68: 5° semaine
  Phénolstéroïdes: 45 mg
  Prégnandiol: 3 mg
- Le 14/2/68: 6° semaine
  Phénolstéroïdes: 30 mg
  Prégnandiol: 3,5 mg

Expulsion spontanée le 14 mars 1968 après quelques jours de métrorragies, à la 10° semaine, d'un

> Oeuf dont l'arrêt se situe vers la 3° semaine post-conceptionnelle, et dont le caryotype est: 69XXY

* l'asynchronisme de la rencontre spermatozoïde-ovule apparaît évident sur la courbe thermique où 4 jours séparent l'insémination et l'ovulation. Il semble que ce phénomène soit le responsable de l'aneuploïdie, résultat d'une fécondation pathologique.

** Une 2° remarque est à faire: étant données les circonstances particulières dans lesquelles s'est déroulée la fécondation (insémination artificielle), les dosages hormonaux ont été pratiqués très précocément: leur fidélité est remarquable:

. à postériori l'examen anatomo-pathologique situe l'arrêt de l'oeuf à la troisième semaine;

. à la 4° semaine, les dosages hormonaux sont faibles et témoignent de la mort de l'oeuf.

MADAME S I R ...
Née le 17 avril 1925
44 ans

Deuxième grossesse
La première s'est terminée par une fausse-couche spontanée au terme de 2 mois 1/2
-Cycles 27 jours réguliers
-Décalage thermique habituel au 10° jour.

Dernières règles le 9 août 1969
Décalage thermique le 11° jour du cycle, le 19 août 1969
Rapports fécondants les 10°, 11°, et 12° jours dy cycle, donc pas d'asynchronisme.

Le 19 septembre 1969: grossesse de 4 semaines
tout va bien en apparence.
Le 29 septembre 1969: 6 semaines
dosages hormonaux trop faibles.
Le 6 octobre 1969: 7 semaines
utérus trop petit pour l'âge de la grossesse. Dosages hormonaux effondrés, et
Le 12 octobre 1969: 8 semaines
métrorragies de sang rouge et expulsion d'un

| Oeuf arrêté à la 4° semaine post-conceptionnelle
| dont le caryotype est 47XXC+

* Ici, malgré le décalage thermique en temps normal et le parfait synchronisme ovulation-fécondation, il y a eu une trisomie. Ce type d'aneuploïdie est typique de celles qui surviennent chez les mères plus agées que la moyenne (ici, 44 ans).

MADAME L A L ...
24 ans

Première grossesse

Cycles 28 jours

Contraception: anovulatoire ~ pdt. 1 an (1967)
ensuite: pdt 1an: ~ stérilet (1968)

Dernières règles le 15 novembre 1969

Mi-janvier 1970 : 6 semaines utérus gravide, pas de problème.

Le 31 janvier 1970 : 7 semaines

Métrorragies qui persistent malgré l'administration de progestérone, et

Le 6 février 1970 : 9 semaines

Expulsion spontanée d'un

Oeuf arrêté à la 3e semaine d'évolution, porteur de 47XYE+

Suites simples.

* Accident banal, où aucune circonstance favorisante ne semble pouvoir être individualisée.

MADAME P A N ...
Née le 6 mai 1945
24 ans

Première grossesse

Cycles réguliers de 28 jours.
Contraception par ostro-progestatifs de juillet 1968 à août 1969.
Cycles redeviennent normaux après l'arrêt, et

Dernières règles le 8 novembre 1969

* Le 10 décembre 1969 à 5 semaines, vaccin antivariolique.

Le 30 janvier 1970 à 10 semaines post-conceptionnelles, à l'examen, l'utérus est déjà hypotrophique, mais pas de métrorragie.

Le 8 février 1970 à 11 semaines :
. métrorragies et
. contractions utérines et
expulsion spontanée d'un

Oeuf arrêté environ à la 4e semaine post-conceptionnelle et dont le caryotype est 69XXY

* On pourrait incriminer la vaccination antivariolique, qui se fait à partir de virus vivants. Pourtant il n'en est rien : la vaccination a été pratiquée longtemps après la fécondation, qui se situe vers le 22 novembre 1969.

** Par contre, cet oeuf aneuploïde résulte de la fécondation d'un ovule pondu lors du troisième cycle après 13 mois d'anovulatoires; certes les cycles étaient tout de suite revenus à la normale; mais on peut peut-être incriminer l'imbibition encore anormale de l'endomètre, génératrice d'une fécondation pathologique.

MADAME [illegible] N ...
Née le 6 août 1942
28 ans Mari [illegible] ans

Première grossesse

- Cycles de 28 à 30 jours réguliers
- Pas de contraception

Dernières règles le 3 mars 1970

Le 27 mai 1970 : à la 12° semaine de grossesse, alors que jusque là tout semblait aller bien,

- métrorragies et
- contractions utérines
- et expulsion spontanée le 1er juin 1970, à la 13° semaine

> Oeuf arrêté vers la 6° semaine de son évolution, et dont le caryotype est 45XO

* Aucune circonstance favorisante évidente à cette hétéroploïdie.

MADAME D U P ...
Née L. 19/2/1943
27 ans Mari: 28 ans

Première grossesse
Cycles de 30 jours
Dernières règles le 26 janvier 1970
Rapport fécondant le 14 février 1970

Même si l'on pense que, pour des cycles de 30 jours, l'ovulation a lieu vers le 16° ou le 15° jour du cycle (on a vu ici la courbe thermique pour s'assurer de la date précise de l'ovulation), il y a un asynchronisme certain et net de la rencontre :
en effet:
- ovulation probable : 10 au 12 février 1970
- fécondation le 14/2/1970

Alors que tout allait bien jusque là
- Le 17 mai 1970 : 13° semaine, métrorragie qui persiste malgré les antispasmodiques et la progestérone.
- Le 25 mai 1970 : 14° semaine, dosages hormonaux faibles.
- Le 11 juin 1970 : 17° semaine, dosages effondrés
On a la certitude que la grossesse est arrêtée.
On décide - d'arrêter tout traitement
- d'évacuer le 23/6/1970 : 19° semaine

L'oeuf est âgé d'environ 6 semaines, et son caryotype est 69XXY

* Deux remarques sont à faire
- Il y a un asynchronisme ovulation-fécondation quasi certain (rapport fécondant au 20° jour du cycle) à l'origine de cette triploïdie.
- L'expulsion tardive (19° semaine) a peut-être été retardée par le traitement prescrit à la 13° semaine, au début des métrorragies.

MADAME J O Q ...
Née le 12 janvier 1946
24 ans

Troisième grossesse

Les deux premières grossesses se sont terminées par un avortement très précoce, affirmé sur les courbes thermiques.

Pas de caryotype

. la première grossesse en décembre 1969 : à 3 semaines
. la deuxième fin janvier 1970 : à 4 semaines

Cycles longs habituels , toujours plus de 30 jours, irréguliers.

Dernières règles le 2 février 1970

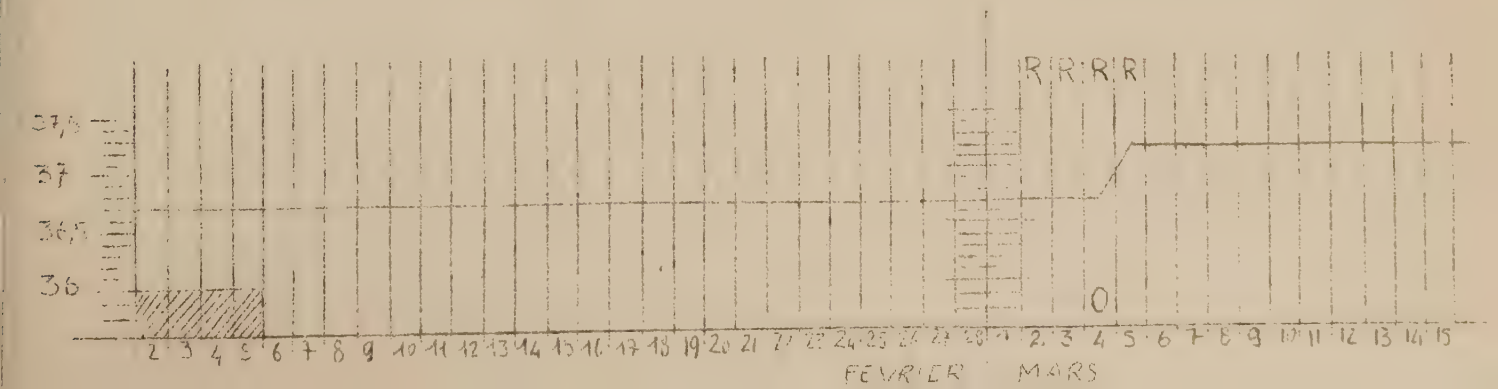
Ovulation sur la courbe thermique le 4 mars 1970 : 29° jour

Rapport fécondant le même jour, donc synchrone.

- Le 31 mars 1970 : 4° semaine , dosages hormonaux normaux.
- Le 16 avril 1970 : 6° semaine , examen normal.
- Le 8 mai 1970 : 9° semaine, métrorragie spontanée de sang rouge (dosage pratiqué : effondré).
- Le 11 mai 1970 : 9,5 semaines , expulsion d'un

> Oeuf dont l'arrêt se situe vers la 6° semaine et dont le caryotype est 69XXY

* Ici, les cycles longs avec ovulation tardive - certaine ici - a conduit à la formation d'un oeuf triploïde. C'est sur ces ovulations tardives que l'on tente d'agir avant d'autoriser une nouvelle grossesse.



MADAME G E O ...
Née le 6 juin 1939
31 ans

Mari : 33 ans

Deuxième grossesse

La première grossesse s'est déroulée parfaitement normalement avec accouchement normal, à terme, d'un enfant normal : juin 1967.

Cycles longs et irréguliers: 28 à 40 jours.

Dernières règles le 23 mars 1970

Il n'y a pas de courbe thermique; le rapport fécondant serait -selon la malade- le 6 avril 1970, soit au 14° jour du cycle.

Tout va bien jusqu'au 2 juin 1970 (8° semaine) où apparaissent des métrorragies qui se poursuivent jusqu'à l'expulsion spontanée,
Le 12 juin 1970 (10° semaine) d'un

Oeuf arrêté à la troisième semaine post-conceptionnelle, dont le caryotype est 48XYA+C+

Les suites sont simples.
Actuellement, la malade est suivie pour une nouvelle grossesse qui ne semble pas poser de problème.
* La seule circonstance favorisante que nous puissions préciser est l'existence de cycles longs et irréguliers. Par ailleurs, on peut supposer qu'il y a eu asynchronisme ovulation fécondation = le rapport fécondant a eu lieu le 14° jour du cycle = les cycles longs ne sont pas rares chez cette malade, et peut-être y-a-t-il eu une ovulation tardive.
Mais il peut aussi s'agir d'un cycle normal de 28 jours et d'une ovulation synchrone... L'absence de courbe thermique ne nous permet en aucun cas de conclure.

* De Novembre 66 à Mai 70.

Sur 33 oeufs porteurs d'aberrations chromosomiques patentes, on retrouve:

Monosomies ° 45 XO	7
Triploïdies + 69 XXY 69 XXX	6 + 1 à terme 2
Double Trisomie autosomique: + 48 A+ C+	2
Trisomies	16
Translocation °	1 (Gq+)

PARMI LES TRISOMIES:

A x	1
B x	0
C +	7
D °	1
E °	3
F +	0
G °	4

° anomalie parfois viable
x anomalie létale
+ anomalie que l'on retrouve chez certains sujets en mosaïque.
mais létale si elle touche toutes les cellules.

Date d'arrêt de la gestation

Semaines post- conceptionnelles

Moyenne des oeufs	10,8
Trisomies	9,7
Triploïdies	10,7
Monosomies	11,1

Date d'arrêt de développement de l'oeuf selon l'examen de l'oeuf (lorsque celle-ci a pu être déterminée)

Semaines post- conceptionnelles

Moyenne des oeufs	5
Trisomies	4,4
Triploïdies	4,4
Monosomies	6,1

Parmi les oeufs dont l'arrêt de gestation se situe au-delà de la 15e semaine:

Date	Aberration en cause	Traitement hormonal
15 semaines	Trisomie(47xyG+)	+
16 semaines	Trisomie(47XxG+)	-
24 semaines	Triploïdie	+
A près du terme	Triploïdie	-
19 semaines	Triploïdie	+

CIRCONSTANCES FAVORISANTES

Age des mères

Moyenne	27,8 ans
Trisomies	30,4 ans
Triploïdies	29 ans
Monosomies	26,3 ans

Le nombre trop réduit de dossiers pour lesquels nous connaissons l'âge du père ne nous permet pas de présenter pareil tableau. C'est dommage.

Cycles longs:

8 sur 33 malades soit	24,2%

* Sur 2000 dossiers de toute origine: 387/2000 soit 19,3%

En fait, il est souvent difficile de préciser si les cycles sont de 28 jours, ou s'il s'agit d'une réponse évasive de la malade que l'on n'a pas pris soin d'interroger précisément. Seule la certitude existe devant des cycles longs.
Cette notion nous est précieuse à connaître, pour la constatation des dossiers à venir.

TABLEAU RECAPITULATIF DES CIRCONSTANCES RETROUVEES

	Nombre de cas	Caryotype
cycles longs	8	trisomies: 4 cas monosomies: 2 cas triploïdie: 1 cas double trisomie: 1 cas *Ceci reproduit le profil de la série plutôt qu'il n'oriente vers un type d'anomalie précis
âge des mères > 30 ans	12	trisomies: 8 cas triploïdies: 3 cas trisomie: 1 cas
délai ovulation - fécondation	4	monosomie: 1 cas triploïdie: 3 cas
hyperandrogénisme surrénalien	2	monosomie: 1 cas double trisomie: 1 cas
premières ovulations après pilule	2	trisomie: 1 cas triploïdie: 1 cas
oligoasthénospermie	2	monosomie: 1 cas triploïdie: 1 cas

* * Malade de Novembre 66 à Mai 70 ayant fait une fausse couche spontanée avec caryotype normal

---

25 malades

- dont l'âge moyen est 27 ans
- dont la durée moyenne du cycle est de 29,5 jours

* Deux malades seulement ont des cycles de plus de 28 jours (34 et 35 jours)

La date d'arrêt moyenne de gestation:

11,1 semaine post-conceptionnelle

Chez certaines malades, d'autres causes de fausse couche ont été retrouvées:

- une fausse couche soupçonnée d'être provoquée
- 4 des malades qui ont été examinées et radiographiées dans les suites étaient porteuses d'une Béance de l'isthme utérin.
- 1 malade a eu un épisode grippal à 20 jours de grossesse.

Certaines circonstances favorisantes d'une fécondation pathologique ont été retrouvées:

- 1 cas de délai ovulation-fécondation net:
  * rapport fécondant le 17° jour d'un cycle de 26 jours
- 1 cas de fécondation après une grossesse sans que le retour de couche ait eu lieu: fécondation probable d'1 ovule surmaturé, et pourtant, pas d'aberration caryotypique reconnue

Sur ce groupe témoin, comparable par les conditions du recueil (même âge de la grossesse, fausse couche spontanée) mais malheureusement trop maigre, on retrouve peu des éléments que l'on retrouve chez la population de mères d'anauploïdes

- l'âge moyen est celui d'une population banale de mères.
- la durée des cycles moyenne est normale.

- On retrouve peu de cyfles longs(2 cas)
- 1 seul cas de surmaturité ovulaire probable
- 1 seul cas de délai ovulation-fécondation

* Ceci donnerait d'autant plus de valeur au groupe des hétéroploïdes, si cette série de référence n'était pas si petite.

* * * Malade de Novembre 66 à Mai 1970 ayant fait une fausse couche spontanée et où les examens caryotypiques et anatomo-pathologiques n'ont pu être pratiqués (résultat nul)
(contamination - accident d'étuve)

---

13 malades

- dont l'âge moyen est de 27,9 ans
- la durée moyenne des cycles: 28,4 jours
- la date d'arrêt moyenne de la gestation: 10,9 semaines

Chez certaines malades une cause favorisante faisant soupçonner une origine chromosomique à la fausse couche a pu être mise en évidence

- deux ovulations tardives, mises en évidence sur la courbe thermique, ont été retrouvées.
  1) ovulation: 22° jour du cycle
  2) ovulation: 30° jour du cycle

- aucune autre anomalie n'a été trouvée:
  ni de l'ovulation ou de la fécondation
  ni gynécologique ou générale puvant venir expliquer la fausse couche.

TABLEAU COMPARATIF DES OBSERVATIONS A CARYOTYPE NORMAL ET ANORMAL

	34 caryotypes anormaux	25 caryotypes normaux
âge moyen des mères	27,8 ans	27 ans
durée moyenne de la gestation	10,8 semaines post-concept.	11,1 sem.
circonstances favorisantes	23	3
âge des mères > 30 ans	12	1
cycles longs	8	2
délai ovulation-fécondation	4	1
hyper ♂ surr.	2	0
premières ovulations après pilule ou grossesse	2	1
oligoasthénospermie	2	0
autre cause à la fausse couche spontanée	1 (béance)	5(4 béances 1 grippe)

ANTECEDENTS DE FAUSSES COUCHES

Caryotype normal	Caryotype anormal
9 malades sur 25 36%	10 malades sur 34 29,4%

Donc les fausses couches avec caryotype anormal semblent plutôt être des accidents, tandis que les fausses couches sans aberration chromosomique se reproduisent plus volontiers tant qu'on ne leur trouve pas d'étiologie (surtout mécanique = Béance de l'isthme utérin, par exemple).

CONCLUSION

Les aberrations chromosomiques sont une cause fréquente d'avortement spontané.

Leur pourcentage est d'autant plus grand que l'avortement est plus précoce(70% à 6 semaines)

Il faut savoir en reconnaitre le profil clinique sur l'existence

- de petites métrorragies précoces,(3° à 8° s.) quasi constantes.
- d'une discordance - difficile à apprécier - entre volume utérin et âge présumé de la grossesse.
- d'un effondrement des dosages hormonaux sur lequel toutes les thérapeutiques dites substitutives restent inefficaces, pour ne pas trop retarder l'évacuation inéluctable d'un embryon porteur d'aberration chromosomique sévère,voir même risquer de mener à terme un foetus gravement malformé.

Les moyens de diagnostic positif sont représentés par l'étude associée

- du caryotype pratiqué sur les cellules de l'embryon et de ses annexes
- et de l'aspect anatomo-pathologique macroscopique et microscopique de l'oeuf.

La technique de choix des spécimens(surtout sur l'âge:avant la 10° semaine- et sur le caractère spontané de l'avortement) et de recueil des oeufs(asepsie assurée par Penicilline dès le prélèvement,et conservation à 4°c.) doit être rigoureusement observée pour permettre l'étude optimale des cultures de tissus.

Une fécondation pathologique est à l'origine des aberrations chromosomiques du Zygote dans une grande partie des cas.

Le dénominateur commun à la majorité des circonstances favorisant une fécondation anormale est le vieillissement des gamètes.

Ce vieillissement peut exister à divers degrés, et ne doit donc pas être considéré comme une circonstance déclenchante certaine mais seulement comme une circonstance favorisante des aneuploïdies.

La sommation des différents mécanismes possibles conduisant à la surmaturité des gamètes favoriserait-il plus facilement une aberration, qu'un seul phénomène isolé.

Pour juger d'une telle hypothèse, il faudrait s'attacher à la constitution d'un groupe témoin, sur une population de femmes enceintes sans problème apparent, en essayant de juger de l'existence et de l'influence relative sur un ensemble de grossesses des facteurs favorisants que nous avons tenté de dégager.

Ceci permettrait de juger de la véritable importance de tels facteurs et d'aborder le problème sous un autre angle: celui de la cotation des différents facteurs isolés, ou associés.

En fait, nous ne possédons de précisions que sur certains dossiers d'avortements spontabés par aberration chromosomique vérifiée alors que nous n'avons qu'un contingent très maigre de précisions sur les observations de malades ayant eu un avortement avec caryotype normal, ou un accouchement normal à terme.

Actuellement on ne peut que tirer certains principes sur la conduite à tenir dans la prévention de telles anomalies: il faut tenter de corriger les facteurs de vieillissement des gamètes:

- devant des cycles longs la correction ou déséquilibre hormonal s'impose. En cas d'ovulation tardive habituelle, on pourra même faire appel aux drogues ovulatoires (clomiphène)

- un traitement corticoïde (Decadron ou Dectancyl o,5mg/j., au long cours) viendra freiner une hyperandrogénie surrénalienne.

- Le problème du psychisme pourrait être abordé dans la mesure du possible, en sachant la difficulté qu'il y a à maintenir un équilibre: en effet, nombbe de drogues efficaces en psychiatrie (Neuroleptiques par exemple) entrainent elles-mêmes de longues périodes d'aménorrhées, avec anovulation:

- Dans les premiers cycles après contraception orale, il ne faut autoriser (dans la mesure du possible) la grossesse qu'à partir du 3° cycle, après vérification de la reprise normale des ovulations sur la courbe thermique, des dosages hormonaux et de la biopsie d'endomètre: c'est à cette condition que la " pilule " ne doit plus

poser le problème de l'éventuel retentissement sur la descendance immédiate.

- Dans les 6 mois à un an après un accouchement, il faut conseiller d'éviter de nouvelles grossesses.

- Lorsqu'on en a l'occasion, en consultation de gynécologie, on fera connaître aux parents les différents renseignements qu'apporte la courbe thermique et on conseillera une conception aussi proche que possible du décalage thermique; au-delà de l'ascension thermique, mieux vaut attendre le prochain cycle.

... Enfin, la ponction amniotique (avant la 14° semaine) devant une grossesse très suspecte cliniquement et biologiquement, doit apporter, dans l'avenir, la certitude du diagnostic permettant de définir ou de rectifier une attitude thérapeutique: " dans nombre de cas, on pourra rassurer une mère inquiète, dans d'autres, on pourra éviter certains traitements et laisser la nature accomplir son rôle efficace de rejet d'un embryon taré." PR. DEBRE.

Mais il faut savoir que ce geste ne va pas sans difficulté quand il doit être pratiqué aussi tôt, et que son usage est encore loin d'être courant.

Le Président du
Jury de Thèse :

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de :

Le Recteur de
l'Académie :

B I B L I O G R A P H I E

ANAND, A.S., HOEKITRA, W.G., FIRST, N.L., 1967

.Effect of aging in boar spermatozoa on cellular loss of DNA.
.J.Anim. Sci., 26, 171-173.

ARAKAKI, D.T., WAXMAN, S.H. et SMITH, J.B., 1967

Etudes cyto-génétiques de l'endomètre et du foetus (échantillons de produits d'avortements spontanés).
Am. J. Obst. Gyn. 15/III/67; 97, N°6, 868-869.

AUSTIN, C.R., 1967

Chromosome détérioration in aging eggs of the rabbit.
Nature, 213, 1018-1019.

AUSTIN, C.R., BRADEN, A.W.H., 1953

Polyspermy in mammals
Nature, 172, 82-83

BEDFORD, J.M., 1970

Influence des stéroïdes ovariens sur la capacitation du sperme dans le tactus génital femelle.
Colloque Société, Fécondité et Stérilité sur l'inhibition de l'ovulation,
Paris, juillet 1970. Ed. Masson et Cie.

BISHUN, N.P., MORTON, W.R.M., 1968

Etude des chromosomes chez les femmes qui ont eu deux échecs de grossesse ou plus.
J. Obst. Gyn. Brit. Commonw., janv. 68, 75, N°1, 66-70

BLANDAU, R.J., Young, W.C., 1939

The effect of delayed fertilization on the developpement of the guinea pig.
Amer. J. Anat., 64, 303-329.

BOMSEL-HELMREICH, O., 1961

Hétéroploïdie expérimentale chez la truie.
IVº Congrès int. Reprod. Insem. art. La Haye.

BOMSEL-HELMREICH, O. et THIBAULT, C., 1962

Fécondation in vitro.

BOMSEL-HELMREICH, O., 1967

Triploïdie expérimentale chez quelques mammifères.
Thèse doctorat d'Etat, Paris, pp112.

BOMSEL-HELMREICH, O., et THIBAULT, C., 1967

Anomalies chromosomiques et troubles pathologiques ou sexuels chez les mammifères.
Ann. biol. 1967, VI, 288-322.

BOMSEL-HELMREICH, O., 1970 (1)

Les anomalies de la fécondation.
Progrès de la gynécologie. Ed. Pr. Varargot. Paris 1970. Flam.

BOMSEL-HELMREICH, O., 1970 (2)

On intrinsec and extrinsec factors in early mammalian developpement.
Schering Symposium. Pergamon Press. 1970.

BOMSEL-HELMREICH, O., 1970-71

Communication personnelle.

BOUCCARA, L., 1968

Actualités obstétricales : La maladie abortive.
Revue du praticien, 1968, XVIII, 27, 3840-3841.

BOUE, J.G. et BOUE, A., 1966

Aspects génétiques des défauts du développement embryonnaire et viroses.

Presse médicale, 1966, 74, N°27, 1397-1402.

BOUE, J.G., COHEN, J., HENRY-SUCHET, J., MERGER, R. et VINCENT, C., 1968.

Etude clinique et biologique de 16 cas d'avortements spontanés par aberration chromosomique.

Presse médicale, 1968, 76, N°36, 1717-1720.

BOUE, J.G., BOUE, A. et PARENT, B., 1969

Les avortements chromosomiques.

Concours médical, 1969, 91, N°49, 9077-9087.

BOUE, J.G., BOUE, A., 1969

Fréquence des aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains.

C. R. Acad. Sc. Paris, 1969, t.269, 283-288.

BOUE, J.G., BOUE, A. et PHILIPPE, E., 1969

Durée de la gestation et durée du développement du zygote dans les avortements humains dus à une anomalie chromosomique.

C. R. Acad. Sc. Paris, 1969, t.269, 420-423

BOUE, J;G., BOUE, A., LAZAR, P., 1969

Corrélation entre les différentes anomalies chromosomiques observées dans les avortements spontanés, et les âges maternels.

C. R. Acad. Sc. Paris, 1969, t.269, 680-682.

BOUE, J.G., BOUE, A., 1970

Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains.

Presse médicale, 1970, 78, N°14, 635-641.

BOUTERS, R., ESNAULT, C., ORTAVANT, R., SALISBURY, G.W., 1967

Comparison of DNA revealed by feulger and ultra-violet light in rabbit spermatozoa, after storage in the male efferent ducts.
Nature 213, 181-182

BOWEN, P., et LEE, C.S.N., 1969

Etudes chromosomiques de produits d'avortements spontanés.
Am. J. Obst. Gyn., 1969, 104, N°7, 973-983.

CARR, D., 1967

Anomalies chromosomiques, cause d'avortement spontané.
Am. J. Obst. Gyn. 1967, 97, N°3, 283-293.

CARR, D., 1967

Chromosomes après contraception orale.
Cancet 1967, 830-837

CHEVALIER, G., 1967

Mode d'action et effets biologiques des stéroïdes inhibiteurs de l'ovulation
Presse médicale, 75, 11, 533-538.

CHANG, M.C., FERNANDEZ-CANO, L., 1958

Effects of delayed fertilisation on the development of pronucleous and the segmentation of hamster ova.
Anat. Rec., 1958, 132, 307-320

COHEN, J., 1968

Etude de 28 cas d'avortements spontanés génétiques.
Fertilité et Orthogénie.

COHEN, J., 1970

Aspects cliniques des avortements génétiques humains.
Revue du praticien, 1970, t.XX, N°26. 4133-4141.

113

COLLMANN, R.D., STOLLER, A., 1962

A survey of mongoloïds births in victoria -Australia-
J. Public health, 1962, 52, N°5. 813-829.

CONFERENCE DE GENEVE 1967

Standardisation of procedures for chromosomes studies in abortion.
Cytogenetics 6, 361, 1967

DAY, B.N., POLGE, C., 1968

Effects of progesterone on fertilisation and egg transport in the pig.
J. Reprod. fertil., 1968, 17, 227-230.

DEBRE, R., 1970

Sur les avortements chromosomiques. Editorial.
Presse médicale, 21 mars 1970, 78, N°14, 633-634.

DOLAIS, J., ROSLIN, C., 1970

FSH et LH après arret d'antiovulatoires.
Colloque sur l'inhibition de l'ovulation. Sté. Fécondité Stérilité. Paris, juillet 1970. Masson et Cie. Ed.

EDWARDS, J.H., HARNDEN, D.G., Cameron, A.H., CROSSE, V.N., et WOLFF, O.H., 1960.

A new trisomic syndrome.
Lancet, 1960, 787-790.

EDWARDS, YUNCKEN, C., RUSHTON, D., RICHARDS, S., MITTOCH, U., 1967

Three cases of triploïdy in man.
Cytogenetics 6 / 2, 1967. 81-104

JEROME, H., CATHELINEAU, L., BOMSEL-HEDMREICH, O., 1968

Activités enzymatiques des cellules d'embryons de lapins diploïdes et triploïdes cultivés in vitro.
VI° Congrès int. reprod. anim. insem. artif. Paris. 893-895.

114

FIRST, N.L., STRATMAN, F.W., CASIDA, L.E., 1963
Effect of sperm age on embryo survival in swine.
J. Anim. Sci. 22 , 135-138

FRASER, G.R., 1967
Anna. hum. genet. 10 . 179.

FUGO, N.W., BUTCHER, R.L., 1966
Overripeness and the mammalian ova.
Fertil. steril. 17 . 804-814

FUGO, N.W., BUTCHER, R.L., 1968
Overripeness and the mammalian ova.
Fertil. steril. 18. 294-302

FUGO, N.W., BUTCHER, R.L., BLUE, J.D., 1969
Overripeness and the mammalian ova
Fertil. steril. 20. 223-231.

FUGO, N.W., BUTCHER, R.L., FREEMAN, N.E., 1970
Altérations of oocytes and follicles by delayed ovulation.
Biology of reprod. 2 . 209-215

GERMAN, J., 1968
Mongolism, delayed fertilization and human sexual behaviour.
Nature, 217 , 516-518

GUERRERO, R., LANETOT, C.A., 1970
Ageing of fertilazing gametes and spontaneus abortions. Effect of the ovulation and thetinic of insemination.
Am. J. OBST. gyn. 1970. 107 nº 2. 263-268

HENRION, R., PAPIERNIK-BERKHAUER, E., 1968
A propos d'une étiologie fréquente mais souvent méconnue des avortements spontanés: " les anomalies chromosomiques ".
Entretiens de Bichat. 1968

115

HENRION . GEANT, E.,

Syndrôme de Cushing et Grossesse.
Thèse, Paris, 1969. Médecine

HERTIG, A.T. et SHELDON, W.H., 1943

Minimal criteria required to prove primafacie cas of traumatic abortion or miscarriage.
Annals of Surgery, 1943, 117, n°4, 596-606.

HERTIG, A.T., 1965

Morphologic criteria of the time of ovulation in human being.
Human ovulation. Ed. Keefer C.S. 1965, Little Brown and Cy. Boston.

Iffy, L., 1963

The time of conception in pathological gestations.
Proc. Roy. Acad. Med. 1963, 56, 1088-1100.

JACOBSON, C.B., BARTER, R.H., 1967

Quelques aspects cytogénétiques de l'avortement habituel.
Am. J. Obst. Gyn. 1967, 97, n°5, 666-680.

JEROME, H., CATHELINEAU, L., BOMSEL-HELMREICH, O., 1968

Activités enzymatiques des cellules d'embryons de lapin diploïdes et triploïdes cultivés in vitro.
VI° Congrès int. reprod. anim. insem. artif. Paris, 893-895.

JOEL, C.A., 1966

New etiologics aspects of habitual abortion and infertility with special experence to the male factor.
Fertil. Steril. 17, 371-380.

KROHN, P.T., 1962

Proc. Roy. Soc. London, 1962. sB 157, 128, 1962

LARSON, P., COHEN, V., 1969

The length of the first three menstrual cycles after combined oral contraceptive treatment.

Acta Obst. Gynec. Scandinav. 1969, 48, 416-419.

LEJEUNE
~~LEJEUNE~~, J., GAUTHIER, M., TURPIN, R., 1959

Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.

C.R. Acad. Sci. Paris, 1959. 248, 1721-1722.

LILIENFIELD, A.M., 1969

Epidemiology of mongolism.

1 vol. Ed. John Hopkins Press. Baltimore, 1969.

LUCAS, A., ~~1970~~ 1969

Facteurs favorisant la venue au monde d'enfants porteurs d'aberrations chromosomiques. Prévention du mongolism.

Thèse, Paris 1969. Médecine.

MAKINO, S., SASAKI, M.S., FUKUSHIMA, T.,

Triploid chromosome constitution in human chorionic lesions.

Lancet, 1964, 1273-1275.

MALL, F.P. et MEYER, A.W., 1921

Contribution to embryology

Carnegie institution of Washington Publication. Vol 12, n°56

MIKAMO, K., 1968

Intrafollicular overripeness and teratologic development.

Cytogenetics, 7, 212-233

MIKAMO, K., 1970

Anatomic and chromosomal abnormalities in spontaneous abortions.

Am. J. Obst. Gynec. 15/1/70, 106, n°2. 243-248.

MERGER, R., PARENT, B., 1965
L'examen du placenta dans les avortements spontanés.
Rev. franç. gynec., 58, 369-377.

PAPIERNIK -BERKHAUER, E., 1968
Enfant triploïde à terme, et thérapeutique hormonale.
Bull. Fed. Soc.Gyn.Obst. 20, 248-250.

PATAU, K., SMITH, D., THERMAN, E., INHORN, S.I., WAGNER, H.P., 1960
Multiple congenital anomalies caused by an extra-autosome.
Lancet, 1960. 790-793.

NETTER, A., MENAGE, J.J., 1969
Glucocorticoïdes et ovulation.
Paris 1969. Colloque société Fécondité Stérilité : l'ovulation Masson, ed.

PHILIPPE, E., BOUE, J.G., 1970
Placenta et aberrations chrosomiques au cours des avortements spontanés.
Presse médicale, 21/III/70, 78, n°14. 641-646

PHILIPPE, E., Boue, J.G., 1969
Le placenta des aberrations chrosomiques léthales.
Annales Ana.Path., 14, n°3. 249-265.

PENROSE, L.S., 1954
Mongolian idiog (mongolism) and maternalage.
New-York acad. sc., 15/I/54, 57, 494-502.

PENROSE, L.S., DELHANTY, J.D., 1961
Triploid cells culture from a macerated foetus.
The Lancet, 1961, I. 1261-1263.

PINCUS, G., WADDINGTON, C.H., 1939
The effect of mitosis inhibiting treatments on normaly fertilized, pre-cleavage rabbit eggs.
J. Hered. 30, 515-518

POLAND, B.J., 1970
Conception control and embryonic development.
Am. J. Obst. Gynec. 1970/1/11. 106, n°3. 365-368.

POLANI, P.E., BRIGGS, J.H., FORD, C.E., CLARCK, C.M., BERG, J.M., 1960
Lancet 1, 1960. 721-723.

RICE-WRAY, E., CERVANTES, A., GUTTERREZ, J., ARANDAK., ROSSELL, A., GOLDZICHER, J.W., 1965
Reproduction following oral contraceptive.
Metabolism, 14, 451-456.

RICE-WRAY, E., CORREU, S., GORODOWSKY, J., ESQUIEREL, J., GOLDZICHER, J.W., 1967
Return of ovulation after discountinuance of oral contraceptive.
Fertil. Steril. 18, 212-218.

ROCHE, J.F., DZIUK, P.J., LODGE, J.R., 1968
Competition between fresh and aged spermatozoa in fertilizing rabbit eggs.
J. reprod. fertil. 16, 155-157.

ROUX, Ch., 1970
Etude morphologique des embryons humains atteints d'aberrations chromosomiques.
Presse médicale, 21/III/70, 78, n°14, 647-652.

ROZENBAUM, H., 1970
Aspect actuel de la contraception orale.
Journal de thérapeutique. Paris, avril 70. 187-188.

119

SALISBURY, G.W., FLERCHINGER, F.H., 1967

Aging phenomena in spermatozoa.
J. Dary Sci. 50, 1675-1689

SASAKI M.S., MAKINO, S., 1967

A chromosome survey of induced abortives in a japanese population.
Chromosoma, 20, 267, 1967

SHAVER, E.L., CARR, D.H., 1967

CHROMOSOMES abnormalities in rabbit blastocysts following delayed fertilization.
J. Reprod. Fertil; 14, 415-420

STENCHEVER, M.A., JARVIS, J.A., MAC, INTYRE, M.N., 1968

Cytogénétique de l'avortement habituel.
Obst. Gyn. X/1968. 32. 548.

TALBERT, G.B., 1968

Effect of maternal age on reproductive capacity.
Am. J. Obstet. Gynec. 102, nº3, 451-477.

TESH, J.M., 1966

Effect of time of insemination and superovulation on fertilizzation in the rabbit.
J. Endocrinal. 35, XXVIII-IX

THIBAULT, C., 1959

Analyse de la fécondation de l'oeuf de la truie après accouplement ou insémination artificielle.
Ann. Zootech. 8 (supp.) 165-177.

THIBAULT, C., 1967

Analyse comparée de la fécondation et de ses anomalies chez la brebis, la vache et la lapine.
Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys. 7 -5-23.

THIEDE, H., 1969

Cytogenetics and abortion
Medical clinics of North America. vol.53, n°4. juil. 69.

TURPIN, R., LEJEUNE, J., LAFOURCADE, J., CHIGOT, P.H., SALMON, C., 1961

Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme sexuel: sujet masculin X Y et sujet neutre ~~Kaplo-X~~ Haplo-X.
C.R. Acad. Sci., 252, 2945

UFER, J., 1969

Hormonothérapie en gynécologie. Principes et applications pratiques.
SChering A.G. ed.

VICKERS, A.D., 1969

Delayed fertilization and chromosomal anomalies in mouse and embryos.
J. reprod. fertil., 20, 69-76

WITSHI, E., LAGUENS, R., 1963

Chromosomal aberrations in embryos from overripe eggs.
Develop. Biol., 7, 605-616

YANAGIMACHI, R., 1966

Tinie and process of sperm generation into hamster ova in vivo and in vitro.
J. Reprod. Fertil., 11, 359-370.